Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenobamat (Ontozry®)

Angelini Pharma Deutschland GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Arvelle Netherlands B.V.

Modul 4 A

Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 16
Abkürzungsverzeichnis ... 22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 27
4.2 Methodik ... 38
4.2.1 Fragestellung ... 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 41
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 46
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 49
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 55
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 81
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 81
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 83
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 86
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 91
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 92
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 92
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 96
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien-RCT ... 99

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 99
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 99
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 99
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 100
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche ... 102
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 106
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 111
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit Wirkstoffen der zVT ... 114
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 118
4.3.2.1.2.1 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme ... 160
4.3.2.1.2.1.1 Vergleichbarkeit des Effektmodifikators Vortherapie ... 160
4.3.2.1.2.1.2 Vergleichbarkeit weiterer Effektmodifikatoren ... 173
4.3.2.1.2.1.3 Vergleichbarkeit der methodischen Faktoren ... 252
4.3.2.1.2.1.4 Finaler Studienpool nach Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme ... 262
4.3.2.1.2.2 Prüfung der Homogenitätsannahme ... 266
4.3.2.1.2.3 Verzerrungspotential auf Studienebene für Studien des indirekten Vergleichs ... 267
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 269
4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 271
4.3.2.1.3.1.1 Mortalität ... 271
4.3.2.1.3.2 Morbidität - Veränderung der Anfallshäufigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 282
4.3.2.1.3.2.1 Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit ... 282
4.3.2.1.3.2.2 Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline ... 303
4.3.2.1.3.2.3 Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline ... 329
4.3.2.1.3.2.4 Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline ... 341
4.3.2.1.3.3 Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 354
4.3.2.1.3.3.1 Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline ... 354
4.3.2.1.3.4 Nebenwirkungen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 371
4.3.2.1.3.4.1 Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis ... 371
4.3.2.1.3.4.2 Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis ... 390
4.3.2.1.3.4.3 Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis ... 402
4.3.2.1.3.4.4 Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ... 420
4.3.2.1.3.4.5 Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT ... 440
4.3.2.1.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 502
4.3.2.1.5 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 502
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 505

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 505
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 506
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 507
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 507
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 508
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 508
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 508
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 508
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 509
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 509
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 509
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 510
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 510
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 511
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 511
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 514
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 521
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 522
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 522
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 522
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 522
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 523
4.6 Referenzliste ... 524
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 538
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 544
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 558
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 569
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1212
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1633
Anhang 4-G : Weitere statistische Analysen ... 1911

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs 31

Tabelle 4-2: Empfohlene Dosierung der Zusatzbehandlung mit Cenobamat in erwachsenen Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen [2] 39

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung (Direkter Vergleich) 41

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung (Indirekter Vergleich) 44

Tabelle 4-5: Patientenpopulationen der Studie YKP3089C017 64

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – direkter Vergleich 82

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – direkter Vergleich 83

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich 86

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich 87

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich 88

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 95

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 98

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 98
Tabelle 4-21: Indirekter Vergleich – Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-22: Indirekter Vergleich – Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-23: Indirekter Vergleich – Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat und dem Brückenkomparator Placebo und antiepileptischer Basistherapie 103
Tabelle 4-24: Indirekter Vergleich – Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche mit den Antikonvulsiva der zVT und dem Brückenkomparator Placebo und antiepileptischer Basistherapie 103
Tabelle 4-25: Indirekter Vergleich – Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat 106
Tabelle 4-26: Indirekter Vergleich – Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit den zVT-Antikonvulsiva 107
Tabelle 4-27: Indirekter Vergleich – Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-28: Indirekter Vergleich – Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit den Antikonvulsiva der zVT 112
Tabelle 4-29: Indirekter Vergleich – Resultierender Studienpool 114
Tabelle 4-30: Indirekter Vergleich – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien 119
Tabelle 4-31: Indirekter Vergleich – Begleitende und vorangegangene Antikonvulsiva in den identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zVT 160
Tabelle 4-32: Indirekter Vergleich – Studien- und Interventionscharakteristika 175
Tabelle 4-33: Indirekter Vergleich – Patientencharakteristika der für den indirekten Vergleich in Frage kommenden Studien 222
Tabelle 4-34: Indirekter Vergleich – Auswertung der Fragebögen zur Baseline-Anfallshäufigkeit 242
Tabelle 4-35: Indirekter Vergleich – Verfügbarkeit und Vergleichbarkeit der untersuchten Endpunkte 255
Tabelle 4-36: Indirekter Vergleich – Finaler Studienpool nach Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme 263
Tabelle 4-37: Indirekter Vergleich – Verzerrungspotenzial auf Studienebene 267
Tabelle 4-38: Indirekter Vergleich – Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT 269
Tabelle 4-39: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Mortalität 271

Tabelle 4-40: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Mortalität 274
Tabelle 4-41: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität 276
Tabelle 4-42: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Mortalität 278
Tabelle 4-43: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit 282
Tabelle 4-44: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit 285
Tabelle 4-45: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit 292
Tabelle 4-46: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit 295
Tabelle 4-47: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 1 299
Tabelle 4-48: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 2 302
Tabelle 4-49: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline 303
Tabelle 4-50: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline 306
Tabelle 4-51: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline 314
Tabelle 4-52: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline 317
Tabelle 4-53: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 1 323
Tabelle 4-54: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1 324
Tabelle 4-55: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 2 327

Tabelle 4-56: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline 329
Tabelle 4-57: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline 332
Tabelle 4-58: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline 334
Tabelle 4-59: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline 336
Tabelle 4-60: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1 338
Tabelle 4-61: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 2 339
Tabelle 4-62: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline 341
Tabelle 4-63: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline 344
Tabelle 4-64: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline 347
Tabelle 4-65: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline 348
Tabelle 4-66: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1 350
Tabelle 4-67: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 352
Tabelle 4-68: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline 354
Tabelle 4-69: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline 357
Tabelle 4-70: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline 361
Tabelle 4-71: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline 364

Tabelle 4-72: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 1 367
Tabelle 4-73: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 2 369
Tabelle 4-74: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis 371
Tabelle 4-75: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis 374
Tabelle 4-76: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis 380
Tabelle 4-77: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis 382
Tabelle 4-78: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1 387
Tabelle 4-79: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2 389
Tabelle 4-80: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis 390
Tabelle 4-81: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis 393
Tabelle 4-82: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis 395
Tabelle 4-83: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis 397
Tabelle 4-84: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis – Studienpool 1 399
Tabelle 4-85: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis – Studienpool 2 400
Tabelle 4-86: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis 402
Tabelle 4-87: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis 406
Tabelle 4-88: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis 411
Tabelle 4-89: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis 413
Tabelle 4-90: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1 417

Tabelle 4-91: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2 ... 419
Tabelle 4-92: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ... 420
Tabelle 4-93: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ... 423
Tabelle 4-94: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ... 429
Tabelle 4-95: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ... 431
Tabelle 4-96: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 1 ... 436
Tabelle 4-97: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 2 ... 438
Tabelle 4-98: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT ... 440
Tabelle 4-99: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT ... 443
Tabelle 4-100: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT ... 449
Tabelle 4-101: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Abdominale Schmerzen“ ... 451
Tabelle 4-102: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Aggressionen“ ... 452
Tabelle 4-103: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Agitation“ ... 452
Tabelle 4-104: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht“ ... 453
Tabelle 4-105: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht“ ... 454
Tabelle 4-106: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Asthenie“ 454
Tabelle 4-107: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Ataxie“ ... 455
Tabelle 4-108: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Rückenschmerzen“ ... 457
Tabelle 4-109: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Gleichgewichtsstörungen“ ... 458

Tabelle 4-110: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Blutiger Urin“ 459
Tabelle 4-111: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Verschwommenes Sehen“ 459
Tabelle 4-112: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Verstopfung“ 461
Tabelle 4-113: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Prellung“ 461
Tabelle 4-114: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Depressionen“ 462
Tabelle 4-115: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Diarrhoe“ 463
Tabelle 4-116: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Diplopie“ 463
Tabelle 4-117: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Schwindel“ 466
Tabelle 4-118: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Stürze“ 468
Tabelle 4-119: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Fatigue“ .. 469
Tabelle 4-120: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Gangstörungen“ 471
Tabelle 4-121: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Kopfschmerzen“ 471
Tabelle 4-122: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Insomnie“ 474
Tabelle 4-123: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Irritabilität“ 475
Tabelle 4-124: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Malaise“ . 475
Tabelle 4-125: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Nasopharyngitis“ 476
Tabelle 4-126: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Übelkeit“ 477
Tabelle 4-127: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Nystagmus“ 479
Tabelle 4-128: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Parästhesie“ 480
Tabelle 4-129: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Pharyngitis“ 480
Tabelle 4-130: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Hautausschlag“ 481
Tabelle 4-131: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Atemwegsinfektionen“ 482
Tabelle 4-132: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Rhinitis“ . 482
Tabelle 4-133: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Somnolenz“ 483

Tabelle 4-134: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Suizidales Verhalten und Gedanken“ 486
Tabelle 4-135: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Tremor“ .. 486
Tabelle 4-136: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Harnwegsinfektionen“ 488
Tabelle 4-137: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Vertigo“ .. 488
Tabelle 4-138: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Virale Infektionen“ 490
Tabelle 4-139: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Erbrechen“ 490
Tabelle 4-140: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Meta-Analyse und des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 1 493
Tabelle 4-141: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Meta-Analyse und des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 2 498
Tabelle 4-142. Liste der im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien 502
Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 506
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 507
Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 507
Tabelle 4-146: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 507
Tabelle 4-147. Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs 514
Tabelle 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 521
Tabelle 4-149 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase 539
Tabelle 4-150 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline 540
Tabelle 4-151 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials 541
Tabelle 4-152 (Anhang): Zusammenfassung zur Anzahl der Treffer/Studien in den einzelnen Studienregistern 545
Tabelle 4-153 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Cenobamat) 545
Tabelle 4-154 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Brivaracetam) 546
Tabelle 4-155 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Eslicarbazepin) 546

Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Gabapentin) 546
Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Lacosamid) . 546
Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Lamotrigin). 547
Tabelle 4-159 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Levetiracetam) 547
Tabelle 4-160 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Oxcarbazepin) 547
Tabelle 4-161 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Perampanel) 548
Tabelle 4-162. (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Pregabalin). 548
Tabelle 4-163 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Topiramat) .. 548
Tabelle 4-164 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Valproinsäure)..... 549
Tabelle 4-165 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Zonisamid).. 549
Tabelle 4-166 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Cenobamat)..... 549
Tabelle 4-167 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Brivaracetam)..... 549
Tabelle 4-168 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Eslicarbazepin) 550
Tabelle 4-169 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Gabapentin)..... 550
Tabelle 4-170 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Lacosamid)..... 550
Tabelle 4-171 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Lamotrigin) 550
Tabelle 4-172 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Levetiracetam) 551
Tabelle 4-173 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Oxcarbazepin)..... 551
Tabelle 4-174 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Perampanel) 551
Tabelle 4-175 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Pregabalin)..... 552
Tabelle 4-176 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Topiramat) 552
Tabelle 4-177 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Valproinsäure) 552
Tabelle 4-178 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Zonisamid)..... 553
Tabelle 4-179 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Cenobamat)..... 553
Tabelle 4-180 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Brivaracetam).. 553
Tabelle 4-181 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Eslicarbazepin) 553
Tabelle 4-182 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Gabapentin)..... 554
Tabelle 4-183 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Lacosamid)..... 554
Tabelle 4-184 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Lamotrigin) 554
Tabelle 4-185 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Levetiracetam) 555
Tabelle 4-186 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Oxcarbazepin) . 555
Tabelle 4-187 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Perampanel) 555
Tabelle 4-188 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Pregabalin) 555

Tabelle 4-189 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Topiramat)..... 556
Tabelle 4-190 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Valproinsäure). 556
Tabelle 4-191 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Zonisamid) 556
Tabelle 4-192 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich 558
Tabelle 4-193 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich 565
Tabelle 4-194 (Anhang): Suche nach RCT für den direkten und für den indirekten Vergleich – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov) 569
Tabelle 4-195 (Anhang): Suche nach RCT für den direkten und für den indirekten Vergleich – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR)..... 648
Tabelle 4-196 (Anhang): Suche nach RCT für den direkten und für den indirekten Vergleich – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP) 725
Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Krauss et al. 2019 (C017)..... 1213
Tabelle 4-198 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01254 (1254)..... 1221
Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 301 1231
Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 302 1238
Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 303 1244
Tabelle 4-202. (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304 1250
Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Yamauchi et al. 2006.. 1257
Tabelle 4-204 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sivenius et al. 1991..... 1262
Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Leach et al. 1997..... 1267
Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie The UK Gabapentin Study Group 1990 1273
Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie The US Gabapentin Study Group No. 5 1993 1278
Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EP0008 (0008)..... 1283
Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP667 (0667) 1291
Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP754 (0754) 1298
Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP755 (0755) 1305
Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A008112 1312
Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Narituko et al. 2007 1318
Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Binnie et al. 1989..... 1323
Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Messenheimer et al. 1994 1329

Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sander et al. 1990 1336
Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Matsuo et al. 1993 (The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group)..... 1341
Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tsai et al. 2006 1348
Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01221 1355
Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Betts et al. 2000 1363
Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N132 1369
Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Xiao et al. 2009..... 1376
Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shorvon et al. 2000..... 1383
Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ben-Menachem et al. 2000..... 1390
Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01235 1399
Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Boon et al. 2000..... 1407
Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N165 1415
Tabelle 4-228 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wu et al. 2009 (N011002) 1422
Tabelle 4-229 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zhou et al. 2008..... 1428
Tabelle 4-230 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Barcs et al. 2000 (OT/PE-1)..... 1434
Tabelle 4-231 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie French et al. 2014 (PROSPER)..... 1443
Tabelle 4-232 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 208 1451
Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304 1456
Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305 1473
Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 306 1491
Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 335 1509
Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A008112 1517
Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A0081079 1525
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie French et al. 2014 (A0081194) 1530
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Elger et al. 2005 (1008-157)..... 1538
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zhang et al. 2011 1546
Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Meador et al. 2003..... 1551
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Faught et al. 1996 1557
Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gram et al. 1977 1564
Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Meador et al. 2003..... 1570

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Crawford et al. 1983 ... 1577
Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Iivanainen et al. 1990 . 1584
Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Willmore et al. 1996 (88-194) ... 1590
Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sackellares et al. 2004 1597
Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Faught et al. 2001 (922) ... 1604
Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brodie et al. 2004 1611
Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brodie et al. 2005 1618
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lu et al. 2011 1627

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des indirekten Vergleichs 71

Abbildung 4-2: Eignungskriterien für die Bewertung einer ausreichenden Studienqualität der Studien mit Wirkstoffen der zVT im Vergleich zu YKP3089C017 73

Abbildung 4-3: Schematischer Ablauf der Ähnlichkeitsprüfung für die Studien mit Wirkstoffen der zVT für den indirekten Vergleich 76

Abbildung 4-4: Entscheidungsbaum zur Bewertung von Studien hinsichtlich der vorangegangenen Therapie mit Antikonvulsiva (vgl. Selektionskriterium 1). 77

Abbildung 4-5: Entscheidungsbaum zur Bewertung der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Baseline-Anfallshäufigkeit (basierend auf Experten-Fragebögen [35]) 79

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat und einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zVT 85

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 96

Abbildung 4-8: Indirekter Vergleich – Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche. 102

Abbildung 4-9: Indirekter Vergleich – Entscheidungsbaum zur Bewertung von Studien hinsichtlich der vorangegangenen Therapie mit Antikonvulsiva (vgl. Selektionskriterium 1) 168

Abbildung 4-10: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Therapien 173

Abbildung 4-11: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Vortherapie sowie der Studien- und Interventionscharakteristika 221

Abbildung 4-12: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Vortherapie, der Studien- und Interventionscharakteristika sowie der Patientencharakteristika 252

Abbildung 4-13: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung der Studienpools 1 und 2 nach Wirkstoff und relevanten Studien im Anschluss an die Prüfung möglicher Effektmodifikatoren. USL05CTG: The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group, UK: The UK Gabapentin Study Group, US: The US Gabapentin Study Group 253

Abbildung 4-14: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Vortherapie, der Effektmodifikatoren und der methodischen Faktoren 262

Abbildung 4-15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Mortalität – Studienpool 1 273

Abbildung 4-16: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Mortalität – Studienpool 2 274

Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 1. 284

Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 2 285

Abbildung 4-19: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – für die Studien der zVT – Studienpool 1 299

Abbildung 4-20: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – für die Studien der zVT – Studienpool 2 301

Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 1 305

Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 2 306

Abbildung 4-23: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 1 322

Abbildung 4-24: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Sensitivitätsanalyse ohne N132 zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1 324

Abbildung 4-25: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT –Studienpool 2 326

Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1 331

Abbildung 4-27: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 2 332

Abbildung 4-28: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2 339

Abbildung 4-29: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1 343

Abbildung 4-30: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 2 344

Abbildung 4-31: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2 351

Abbildung 4-32: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 1 356

Abbildung 4-33: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 2 357

Abbildung 4-34: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline für die Studien der zVT –Studienpool 1 367

Abbildung 4-35: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2 368

Abbildung 4-36: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1 373

Abbildung 4-37: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2 374

Abbildung 4-38: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 1 386

Abbildung 4-39: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 2 388

Abbildung 4-40: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1 392

Abbildung 4-41: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2 393

Abbildung 4-42: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 2 400

Abbildung 4-43: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1 404

Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2 405

Abbildung 4-45: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 1 416

Abbildung 4-46: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 2 418

Abbildung 4-47: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 1 422
Abbildung 4-48: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 2 423
Abbildung 4-49: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Studien der zVT – Studienpool 1 435
Abbildung 4-50: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Studien der zVT – Studienpool 2 437
Abbildung 4-51: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 1 442
Abbildung 4-52: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 2 443
Abbildung 4-53: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des PT „Kopfschmerzen“ für die Studien der zVT – Studienpool 1 496
Abbildung 4-54: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des PT „Kopfschmerzen“ für die Studien der zVT – Sensitivitätsanalyse ohne N01221 zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1 496
Abbildung 4-55: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des PT „Somnolenz“ für die Studien der zVT – Studienpool 1 497
Abbildung 4-56: Zusammensetzung der Studienpools für den adjustierten indirekten Vergleich von Cenobamat gegenüber der zVT „patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ 512
Abbildung 4-57 (Anhang): Patientenfluss in Studie Krauss 2015 (C017) 1220
Abbildung 4-58 (Anhang): Patientenfluss in Studie N01254 (1254) 1230
Abbildung 4-59 (Anhang): Patientenfluss in Studie 301. 1237
Abbildung 4-60 (Anhang): Patientenfluss in Studie 302 1243
Abbildung 4-61 (Anhang): Patientenfluss in Studie 303 1249
Abbildung 4-62 (Anhang): Patientenfluss in Studie 304 1256
Abbildung 4-63 (Anhang): Patientenfluss in Studie Yamauchi et al. 2006 1261
Abbildung 4-64. (Anhang): Patientenfluss in Studie Sivenius 1991 1266
Abbildung 4-65 (Anhang): Patientenfluss in Studie Leach et al. 1997 1272
Abbildung 4-66 (Anhang): Patientenfluss in Studie The UK Gabapentin Study Group 1990 1277
Abbildung 4-67 (Anhang): Patientenfluss in Studie The US Gabapentin Study Group No. 5 1993 1282

Abbildung 4-68. (Anhang): Patientenfluss in Studie EP0008 (0008) 1290
Abbildung 4-69 (Anhang): Patientenfluss in Studie SP667 (0667) 1297
Abbildung 4-70 (Anhang): Patientenfluss in Studie SP754 (0754) 1304
Abbildung 4-71 (Anhang): Patientenfluss in Studie SP755 (0755) 1311
Abbildung 4-72 (Anhang): Patientenfluss in Studie A008112 1317
Abbildung 4-73 (Anhang): Patientenfluss in Studie Narituko 2007 1322
Abbildung 4-74 (Anhang): Patientenfluss in Studie Binnie et al. 1989 1328
Abbildung 4-75 (Anhang): Patientenfluss in Studie Messenheimer et al. 1994 1335
Abbildung 4-76 (Anhang): Patientenfluss in Studie Sander et al. 1990 1340
Abbildung 4-77 (Anhang): Patientenfluss in Studie Matsuo 1993 (The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group) 1347
Abbildung 4-78. (Anhang): Patientenfluss in Studie Tsai et al. 2006 1354
Abbildung 4-79 (Anhang): Patientenfluss in Studie N01221 1362
Abbildung 4-80 (Anhang): Patientenfluss in Studie Betts et al. 2000 1368
Abbildung 4-81 (Anhang): Patientenfluss in Studie N132 1375
Abbildung 4-82 (Anhang): Patientenfluss in Studie Xaio et al. 2009 1382
Abbildung 4-83 (Anhang): Patientenfluss in Studie Shorvon et al. 2000 1389
Abbildung 4-84 (Anhang): Patientenfluss in Studie Ben-Menachem et al. 2000 1398
Abbildung 4-85 (Anhang): Patientenfluss in Studie N01235 1406
Abbildung 4-86 (Anhang): Patientenfluss in Studie Boon et al. 2000 1414
Abbildung 4-87 (Anhang): Patientenfluss in Studie N165 1421
Abbildung 4-88 (Anhang): Patientenfluss in Studie Wu et al. 2009 (N01102) 1427
Abbildung 4-89 (Anhang): Patientenfluss in Studie Zhou et al. 2008 1433
Abbildung 4-90 (Anhang): Patientenfluss in Studie Barcs et al. 2000 (OT/PE-1) 1442
Abbildung 4-91 (Anhang): Patientenfluss in Studie French et al. 2014 (OT/PE-1) 1450
Abbildung 4-92 (Anhang): Patientenfluss in Studie 208 1455
Abbildung 4-93 (Anhang): Patientenfluss in Studie 304 1472
Abbildung 4-94 (Anhang): Patientenfluss in Studie 305 1490
Abbildung 4-95 (Anhang): Patientenfluss in Studie 306 1508
Abbildung 4-96 (Anhang): Patientenfluss in Studie 335 1516
Abbildung 4-97 (Anhang): Patientenfluss in Studie A008112 1524
Abbildung 4-98 (Anhang): Patientenfluss in Studie French et al. 2014 (A0081194) 1537
Abbildung 4-99 (Anhang): Patientenfluss in Studie Elger et al. 2005 1545
Abbildung 4-100 (Anhang): Patientenfluss in Studie Zhang et al. 2011 1550
Abbildung 4-101 (Anhang): Patientenfluss in Studie Meador et al. 2003 1556
Abbildung 4-102 (Anhang): Patientenfluss in Studie Faught et al. 1996 1563

Abbildung 4-103 (Anhang): Patientenfluss in Studie Gram et al. 1977 1569
Abbildung 4-104 (Anhang): Patientenfluss in Studie Meador et al. 2003 1576
Abbildung 4-105 (Anhang): Patientenfluss in Studie Crawford et al. 1986 1583
Abbildung 4-106 (Anhang): Patientenfluss in Studie Iivanainen et al. 1990..... 1588
Abbildung 4-107 (Anhang): Patientenfluss in Studie Willmore et al. 1996 (88-194) 1596
Abbildung 4-108 (Anhang): Patientenfluss in Studie Sackellares et al. 2004 1603
Abbildung 4-109 (Anhang): Patientenfluss in Studie Faught et al. 2001 (922)..... 1610
Abbildung 4-110 (Anhang): Patientenfluss in Studie Brodie et al. 2004..... 1616
Abbildung 4-111 (Anhang): Patientenfluss in Studie Brodie et al. 2005..... 1626
Abbildung 4-112 (Anhang): Patientenfluss in Studie Lu et al. 2011 1632

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AED	Antikonvulsivum (*antiepileptic drug*)
AESI	UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BID	Bis In Die – Zweimal täglich
BZD	Benzodiazepine
CBZ	Carbamazepin
CGIC	*Clinical Global Impression of Change*
CINAHL	*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
CLB	Clobazam
CLZ	Clonazepam
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COSTART	*Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*
CRC	*Central Randomization Center*
CSR	*Clinical study report*
C-SSRS	*Columbia Suicide Severity Rating Scale*
CSU	*Clinical Supply Unit*
CT	*Computer Tomography*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DE	*Diary entry*
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Committee*
DNA	*Deoxyribonucleic acid*
DSIS	*Daily sleep interference score*
EE	*Event entry*
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	**Bedeutung**
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*)
EMBASE	*Excerpta Medica database*
EQ-5D	*EuroQol- 5 Dimension*
ESL	Eslicarbazepin
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*
FAS	*Full Analysis Set*
FDA	*Food and Drug Administration*
GAB	Gabapentin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	*Hospital Anxiety and Depression Scale*
HRQoL	*Health-Related Quality of Life*
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ILAE	*International League Against Epilepsy*
ITT	*Intention to treat*
IXRS	*Interactive Response System*
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LAC	Lacosamid
LAM	Lamotrigin
LEV	Levetiracetam
LLT	*Lowest Level Term*
LOCF	*Last Observation Carried Forward*
LTFU	*Long Term Follow Up*
MAO	Monoaminooxidase
MCID	*Minimal Clinically Important Difference*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
mg	Milligramm
MITT	*Modified-ITT*

Abkürzung	**Bedeutung**
MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MOS	*Medical Outcomes Study*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.v.	nicht verfügbar
NCT-Nummer	*National-Clinical-Trial*-Nummer
OR	Odds-Ratio
OXC	Oxcarbazepin
P-GES	*Patient's Global Evaluation Scale*
PGS	*Patient with global seizure*
PHB	Phenobarbital
PHQ	*Patients Health Questionnaire*
PHQ-8	*Eight-item Patient Health Questionnaire depression scale*
PHT	Phenytoin
PIT	patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie
POS	Patient mit partiellen Anfällen
PPD	*Pharmaceutical Product Development*
PPS	*Per Protocol Set*
PRM	Primidon
PT	*Preferred Terms* nach MedDRA
QD	Täglich (*quaque die*)
QOLIE	*Quality of Life in Epilepsy Questionnaire*
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RRAS	*Responder Rate Analysis Set*
RRatio	*Response Ratio*
SAS	*Safety Analysis Set*
SD	Standardabweichung (*standard deviation*)
SE	*Safety-evaluable*
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	**Bedeutung**
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
SNRI	*Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor*
SOC	*System Organ Class* nach MedDRA
SS	*Safety Set*
SSRI	*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
STS	*Sheeshan Suicidality Tracking Scale*
STS	*Suicidality Tracking Scale*
SUDEP	*Sudden unexpected death in epilepsy*
SUE	Schwerwiegendes UE
TOP	Topiramat
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königsreich (*United Kingdom*)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*
VGB	Vigabatrin
VNS	Vagunsnervstimulation
VPA	Valproinsäure
WAIS-RC	*Wechsler Adult Intelligence Scale-revised*
WCST	*Wisconsin Card Sorting Test*
WHO	*World Health Organization*
WHOART	*World Health Organization Adverse Reactions Terminology*
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZON	Zonisamid
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

Cenobamat ist in Deutschland zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie, die trotz vorangegangener Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.

In diesem Dossier soll für das Anwendungsgebiet von Cenobamat folgende Frage beantwortet werden:

> Was ist der medizinisch relevante Zusatznutzen bei der Zusatzbehandlung von vorbehandelten Epilepsie-Patienten mit Cenobamat gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien (RCT)?

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung eingeschlossene wurden Studien, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG wurden grundsätzlich nur Studien zur Bewertung herangezogen, in denen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien, z. B. die notwendige Anzahl vorangegangener Antikonvulsiva, erfüllten [1].

Für die Bewertung wurden solche Studien eingeschlossen, bei denen:

1. Erwachsene Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung untersucht wurden, bei denen die Anfälle trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind;
2. die Patienten mit einer Zusatzbehandlung (Add-on-Therapie) mit einem der folgenden Wirkstoffe gemäß ihrer Zulassung behandelt wurden: Cenobamat [2], Brivaracetam [3], Eslicarbazepin [4], Gabapentin [5], Lacosamid [6], Lamotrigin [7], Levetiracetam [8], Oxcarbazepin [9], Perampanel [10], Pregabalin [11], Topiramat [12], Valproinsäure [13, 14] und Zonisamid [15];
3. bei denen der Komparator Placebo + antiepileptische Basistherapie war;
4. die mindestens einen Endpunkt aus einer vom G-BA als patientenrelevant definierten Nutzendimensionen berichteten: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen;
5. es sich um RCT handelt;
6. die Dauer der Erhaltungsphase mindestens 12 Wochen war [16];

7. die Berichterstattung ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien lieferte (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister verfügbar) und
8. deren Ergebnisse und Veröffentlichungen auf Deutsch oder Englisch verfügbar waren.

Datenquellen

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder sekundärer Generalisierung bei erwachsenen Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren, basieren auf der Auswertung der im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Der adjustierte indirekte Vergleich wurde nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt [17].

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnten insgesamt **57 für den indirekten Vergleich potentiell relevante Studien** identifiziert werden, die entweder Cenobamat (1 Studie) oder mindestens einen Wirkstoff der zVT (56 Studien) als adjunktive Behandlung fokaler Anfälle bei erwachsenen Epilepsie-Patienten im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo untersucht hatten.

Die so identifizierten Studien wurden zunächst auf ihre Eignung für den indirekten Vergleich im Hinblick auf die Ähnlichkeit von Effektmodifikatoren und methodischen Faktoren analysiert und bewertet.

Studien, die hinsichtlich aller Effektmodifikatoren und aller methodischen Faktoren als vergleichbar angesehen wurden, wurden als **vollständig vergleichbare Studien** im indirekten Vergleich in Studienpool 1 berücksichtigt. Die Ergebnisse aus Studienpool 1 wurden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Studien, bei denen die Prüfung der Effektmodifikatoren und der methodischen Faktoren in mindestens einem Fall ergab, dass die Studien nur potentiell vergleichbar waren, wurden auch insgesamt als potentiell vergleichbare Studien angesehen. **Potentiell vergleichbare Studien** bilden zusammen mit den vergleichbaren Studien den Studienpool 2. Die Ergebnisse aus Studienpool 2 wurden als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen.

Studien, bei denen die Prüfung der Effektmodifikatoren und der methodischen Faktoren in mindestens einem Fall ergab, dass die Studien nicht vergleichbar waren, wurden auch insgesamt als nicht vergleichbare Studien gewertet. **Nicht vergleichbare Studien** wurden bei der Berechnung des indirekten Vergleichs nicht berücksichtigt.

Demnach ergaben sich **28 für den indirekten Vergleich relevante vergleichbare und potentiell vergleichbare Studien,** die sich folgendermaßen auf die einzelnen Wirkstoffe verteilten:

- 1 Studie für Cenobamat
- 1 Studie für Brivaracetam
- 2 Studien für Eslicarbazepin
- 4 Studien für Gabapentin
- 2 Studien für Lacosamid
- 2 Studien für Lamotrigin
- 7 Studien für Levetiracetam
- 2 Studien für Oxcarbazepin
- 4 Studien für Perampanel
- 2 Studien für Pregabalin
- 1 Studien für Topiramat
- Keine Studien für Valproinsäure und Zonisamid

Die Ergebnisse der Studien der Wirkstoffe der zVT zu patientenrelevanten Endpunkten wurden anschließend meta-analytisch zusammengefasst und bei erfüllter Homogenitätsannahme die Effekte des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der relevanten Cenobamat-Studie C017 bestimmt.

Der vorliegende adjustierte indirekte Vergleich stellt die bestmögliche Umsetzung der zVT patientenindividuelle antiepileptischer Therapie dar und stellt somit auch die bestmögliche Evidenz für Cenobamat dar.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) sowie dem CONSORT-Fluss-diagramm bewertet. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse wurden für die eingeschlossenen Studien einzeln beschrieben und bewertet. Die Bewertung der Aspekte erfolgt getrennt auf Studien- sowie auf Endpunktebene. Die Ergebnisse zu Design und Methodik sowie zu Verzerrungsaspekten wurden in den entsprechenden Bewertungsbögen der Dossiervorlage dokumentiert.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte wurde hierbei auf diejenigen 28 Studien eingeschränkt, bei denen die Überprüfung der Ähnlichkeit eine vollständige oder eine potentielle Vergleichbarkeit ergab. Für Studien, die als nicht vergleichbar bewertet wurden, wurde auf die Bewertung des Verzerrungspotentials verzichtet.

Grundlage für die Bewertung bilden die durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Informationsquellen aus Publikationen, Studienregistereinträgen und Veröffentlichungen des jeweiligen Wirkstoffs auf den Internetseiten des G-BA und des IQWiG.

Bei den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT handelt es sich um RCT. Sie entsprechen damit dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Bis auf vereinzelte Ausnahmen weisen die Studien darüber hinaus sowohl endpunktübergreifend als auch in den patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Cenobamat ist zugelassen zur adjunktiven Behandlung erwachsener Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die trotz der Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind. In diesem Anwendungsgebiet zeigte die Behandlung mit Cenobamat im adjustierten indirekten Vergleich statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zVT „patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ in der **≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline** (Relatives Risiko (RR) [95 % Konfidenzintervall (KI)]: 1,56 [1,02; 2,39]; p = 0,042). Dem Vorteil von Cenobamat in der Nutzendimension Morbidität stehen keine klinisch relevanten Nachteile in den anderen Nutzendimensionen gegenüber.

Eine detaillierte Aufstellung aller Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zVT findet sich in der folgenden Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs

Endpunkt	**Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrscheinlichkeit**
Mortalität			
Mortalität	Keine Todesfälle in C017; wenige Todesfälle in den Studien der zVT-Wirkstoffe	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Morbidität			
Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit	RR [95 %-KI]: **4,23 [0,23; 76,05]** p = 0,328	Zusatznutzen nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline	Studienpool 1 RR [95 %-KI]: **1,56 [1,02; 2,39]** **p = 0,042** *Sensitivitätsanalysen*[3] *Studienpool 1 ohne N132* *RR [95 %-KI]:* ***1,70 [1,14; 2,53]*** ***p = 0,009*** *Studienpool 2* *RR [95 %-KI]:* ***1,48 [0,99; 2,20]*** *p = 0,056*	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Anhaltspunkt**
Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline	MWD [95 %-KI]: **-12,38 [−0,06; 0,14]** p = 0,186	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline	MWD [95 %-KI]: **69,76 [-12,88; 152,41]** p = 0,098	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Veränderung des QOLIE-31-P *MCID für den QOLIE-31-P*	MWD [95 %-KI]: **-7,49 [-13,04; -1,94]** **p = 0,008** SMD [95 %-KI]: **-0,53 [-0,98; -0,09]** *Veränderung um ≥ 11,8 Punkte im Gesamtscore*	Zusatznutzen nicht belegt	–

Endpunkt	**Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrschein-lichkeit**
Nebenwirkungen			
Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis[1]	*RR [95 %-KI]: 1,09 [0,94; 1,27] p = 0,245*		
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis	RR [95 %-KI]: **1,16 [0,35; 3,90]** p = 0,808	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschtem Ereignis	RR [95 %-KI]: **0,94 [0,34; 2,60]** p = 0,907	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR [95 %-KI]: **1,55 [0,60; 4,00]** p = 0,366	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT[2]			
PT „Somnolenz“	RR [95 %-KI]: **2,18 [1,10; 4,31]** **p = 0,025**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

[1] Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage.

[2] Es werden ausschließlich PT dargestellt, bei denen im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

[3] Bei den dargestellten Analysen handelt es sich um Sensitivitätsanalysen, welche zur zusätzlichen Untersuchung der Heterogenität (Studienpool 1 ohne N132) durchgeführt wurden oder Studien enthalten, welche lediglich potentielle vergleichbar mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 sind. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.2.303

KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinischer relevanter Unterschied (*minimal clinical important difference)*; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy Questionnaire RR: Relatives Risiko

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Cenobamat wurde auf Grundlage eines methodisch hochwertigen, adjustierten indirekten Vergleichs gegen die Wirkstoffe der zVT bestimmt. Sämtliche Studien, die zur Ableitung des Zusatznutzens in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, sind von hoher methodischer Qualität und Aussagekraft. Insgesamt rechtfertigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenobamat einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Eine detaillierte Begründung für die Bewertung des Zusatznutzens findet sich in den folgenden Abschnitten.

Mortalität

Im gesamten Behandlungsverlauf ist in der Cenobamat-Studie C017 kein Patient gestorben. In den Vergleichsstudien der zVT verstarben nur wenige Patienten.

Aufgrund der geringen Ereigniszahl war für den indirekten Vergleich ein statistisch sinnvoll interpretierbares Ergebnis nicht zu erwarten. Auf die Durchführung einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse wurde daher für den Endpunkt Mortalität ebenso verzichtet wie auf die nachgelagerte Berechnung des indirekten Vergleichs.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Cenobamat in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Cenobamat in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte zur Veränderung der Anfallshäufigkeit bewertet. Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um bei den dargestellten Auswertungen zur Anfallshäufigkeit um alle Anfalls-Subtypen fokaler Anfälle.

Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Bezüglich der Anfallsfreiheit, dem höchsten Therapieziel in der Behandlung der Epilepsie, zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil von Cenobamat gegenüber den Wirkstoffen der zVT. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant, wobei die relative Seltenheit der Anfallsfreiheit bei diesen Patienten und das häufige Auftreten von Nullzellen zu beachten ist. Beide Effekte haben eine verringerte Präzision der Schätzung und damit breitere Konfidenzintervalle zur Folge. Letztlich wird dadurch der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds erschwert.

Die beobachteten numerischen Vorteile unterstreichen den positiven Effekt von Cenobamat für die Patienten, der sich im Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline zeigt, wie im Folgenden weiter ausgeführt.

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Cenobamat handelt es sich um eine Patientengruppe mit ausgeprägter Pharmakoresistenz. Für diese Patienten ist eine vollständige Anfallsfreiheit nicht regelhaft zu erreichen, so dass auch bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 50 % als wichtiger Therapieerfolg angesehen wird.

In dieser schwierig zu behandelnden, intensiv vortherapierten Patientenpopulation ermöglichte Cenobamat eine deutliche Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für eine ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit. In der Zulassungsstudie C017 war das relative Risiko einer solchen Reduktion der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat um das 2,7-fache gegenüber Placebo verbessert. Bezogen auf den adjustierten indirekten Vergleich bedeutete dies eine deutliche Erhöhung des Anteils Patienten mit einer Reduktion um ≥ 50 % um das 1,6-fache im Vergleich zu den Wirkstoffen der patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie.

Eine wegen der moderaten Heterogenität in Studienpool 1 durchgeführte Sensitivitätsanalyse ohne die Levetiracetam-Studie N132 sowie die Sensitivitätsanalyse in Studienpool 2 bestätigen dieses Ergebnis.

Anfälle stellen für Epilepsie-Patienten eine schwerwiegende Belastung durch ihre Erkrankung dar. Bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung gleichzusetzen. Dies gilt umso mehr, als dass es sich im vorliegenden Fall um Patienten handelt, die mit den vorhandenen Therapieoptionen keine ausreichende Anfallskontrolle mehr erreichen. Bei dem hinsichtlich der 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit beobachteten Therapieeffekt durch die Zusatztherapie mit Cenobamat handelt es sich demnach um eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Neben dem Anteil der Patienten, die eine Reduktion um 100 % oder um ≥ 50 % erreichen, wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit auch als prozentuale Veränderung pro 28 Tage gegenüber Baseline bestimmt. Aus methodischen Gründen kommen hierfür nur Daten zur mittleren prozentualen Veränderung infrage, die für Studienpool 1 nur in der Perampanel-Studie 304 und für Studienpool 2 darüber hinaus in den Perampanel-Studien 305 und 306 vorlagen.

Konsistent zu den Beobachtungen in den Responder-Analysen war die mittlere Anfallshäufigkeit in C017 unter Cenobamat deutlich stärker reduziert als unter Placebo (MWD = −28,13 %). Der durch Cenobamat erreichte numerische vorteilhafte Therapieeffekt spiegelte sich auch im indirekten Vergleich gegenüber der zVT (hier: Perampanel) wider und unterstützt den in den Responderanalysen gezeigten Vorteil von Cenobamat. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte beachtet werden, dass die statistische Power im Vergleich zur Responder-Analyse durch die geringere Anzahl an Studien, die für diesen Endpunkt in den indirekten Vergleich eingegangen sind, deutlich verringert ist.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Ebenso wie die Anfallshäufigkeit über alle Anfalls-Subtypen war auch die Anfallshäufigkeit der sekundär generalisierten Anfälle (Subtyp D) in der Studie C017 unter Cenobamat deutlich stärker reduziert als unter Placebo (MWD = −33,83 %). Im indirekten Vergleich wurde hingegen eine numerisch stärkere Reduktion dieses Anfalls-Subtyps unter der zVT (hier: Perampanel) als unter Cenobamat beobachtet (MWD = 69,76 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte jedoch das auffallend schlechte Ansprechen der Placebo-Patienten in der Perampanel-Studie 304 beachtet werden. Tatsächlich verschiebt sich der Effektschätzer im indirekten Vergleich deutlich zu Gunsten von Cenobamat, wenn für die Analyse in Studienpool 2 die Ergebnisse der Perampanel-Studien 305 und 306 hinzugenommen werden, in denen das Ansprechen im Placebo-Arm sowohl untereinander als auch im Vergleich zu C017 deutlich homogener ist.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung in Form der Reduktion der Anfallshäufigkeit beruht. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit ist im Vergleich zu den anderen Endpunkten zur Veränderung der Anfallshäufigkeit durch die geringere Anzahl der Studien, die in den indirekten Vergleich einbezogen werden konnten, eingeschränkt. Bei allen übrigen Endpunkten bestehen auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen von Cenobamat auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Cenobamat mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens QOLIE-31-P bestimmt. Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der Wirkstoffe der zVT in Bezug auf die Veränderung des Gesamtscores des QOLIE-31-P.

Es handelt sich um einen klinisch nicht relevanten Effekt. Die Betrachtung der SMD bestätigt diese Schlussfolgerung (oberer Grenzwert des 95 %-KI > −0,20). Responderanalysen mit der MCID (−11,8 Punkte) konnte nicht durchgeführt werden, da Daten der Studien der zVT hierzu fehlten. Es fällt jedoch auf, dass der Mittelwert oberhalb der MCID liegt.

Zwischenfazit

Insgesamt ergeben sich in der Nutzendimension Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** oder ein Schaden in der Nutzendimension Lebensqualität **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Cenobamat in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schweren sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie der Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT bewertet. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird lediglich ergänzend angegeben und wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da sie sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält.

Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis war im indirekten Vergleich zwischen Cenobamat und der zVT insgesamt vergleichbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem, schwerwiegenden unerwünschten Ereignis sowie Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In allen weiteren UE-Kategorien (schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergaben sich auf Ebene der Gesamtraten aus den Ergebnissen des indirekten Vergleichs ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Ein Zusatznutzen oder ein Schaden für Cenobamat ist aufgrund der Gesamtraten dieser UE-Kategorien demnach nicht belegt.

Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Die am häufigsten in der Studie C017 unter Cenobamat auf Ebene der PT aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Somnolenz, Schwindel, Fatigue, Diplopie und Kopfschmerzen. Es handelt sich bei diesen PT um unerwünschte Ereignisse, die typischerweise bei der Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten. Dementsprechend waren diese Ereignisse auch in den Studien mit den Wirkstoffen der zVT in vergleichbarer Häufigkeit zu beobachten.

Lediglich für den PT Somnolenz zeigten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Nachteil zu Ungunsten der Behandlung mit Cenobamat gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Bei dem unerwünschten Ereignis Somnolenz handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung von Antikonvulsiva, so dass vielen Patienten der Umgang mit dieser Nebenwirkung geläufig ist. Meist wird die mögliche Beeinträchtigung durch die Somnolenz minimiert, indem die Einnahme des Antikonvulsivums auf die Abendstunden verlegt wird. Dieses Vorgehen ist auch bei Cenobamat möglich. Bei der Somnolenz handelt es sich demnach um eine gut handhabbare Nebenwirkung.

Der Unterschied, der zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf diese nicht schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Antikonvulsiva beobachtet wurde, liegt zudem in einem für die Nutzenbewertung nicht relevanten Bereich. Ein höherer Schaden durch die Behandlung mit Cenobamat besteht aufgrund dieses PTs gegenüber der zVT dementsprechend nicht.

Zwischenfazit

Insgesamt ergaben sich in der Nutzendimension Nebenwirkungen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** oder ein **Schaden** in der Nutzendimension Nebenwirkungen nicht belegt.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien der Studienpools 1 und 2 besitzen auf Studien- und Endpunktebene in aller Regel ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Lediglich für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P besteht bei vielen der eingeschlossenen Studien durch den hohen Anteil nicht berücksichtigter Patienten ein hohes Verzerrungspotential.

Studienpool 1 erfüllt die für den adjustierten indirekten Vergleich notwendigen Kriterien Ähnlichkeit und Homogenität vollständig und kann daher für die Ableitung des Zusatznutzens

herangezogen werden. Die Ergebnisse aus Studienpool 2 sind als Sensitivitätsanalyse in allen Endpunkten vollständig konsistent zu den Ergebnissen aus Studienpool 1.

Es wurden keine Faktoren identifiziert, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig machen und die außerhalb der üblichen, mit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verbundenen Unsicherheit liegen. Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Cenobamat bei therapierefraktären Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen. Insbesondere führt die Zusatzbehandlung mit Cenobamat bei einem deutlich größeren Anteil der Patienten zu einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit als unter der Zusatztherapie mit den Wirkstoffen der zVT. Dieser Effekt ist mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte, die zu einem höheren Schaden durch Cenobamat führen.

Des Weiteren konnten post-hoc-Auswertungen der pivotalen Studie YKP3089C017 außerdem zeigen, dass 60 % der Patienten auch fünf Jahre nach Beginn der Therapie noch mit Cenobamat behandelt wurden. Dies belegt ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Cenobamat auch zur Langzeitbehandlung bei dieser schwierig zu behandelnden Patientenpopulation.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit für die adjunktive Behandlung von Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz der Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind, entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** durch Cenobamat auszugehen.

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.

Fragestellung

Cenobamat ist in Deutschland zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie, die trotz vorangegangener Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.

In diesem Dossier soll für das Anwendungsgebiet von Cenobamat folgende Frage beantwortet werden:

> Was ist der medizinisch relevante Zusatznutzen bei der Zusatzbehandlung von vorbehandelten Epilepsie-Patienten mit Cenobamat gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien (RCT)?

Patientenpopulation

Die Population umfasst Erwachsene mit Epilepsie, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung leiden. Des Weiteren erleiden die Patienten trotz vorangegangener

Therapie mit mindestens zwei Antikonvulsiva weiterhin Anfälle, sodass eine Zusatztherapie mit Cenobamat angezeigt ist.

Intervention

Cenobamat steht in der Formulierung von Filmtabletten zur Verfügung. Die Zusatzbehandlung der Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen erfolgt in der Regel mit einer einmal täglichen per oralen Einnahme. Die Therapie mit Cenobamat sollte einschleichend mit einer Startdosis von 12,5 mg pro Tag begonnen und nach dem in Tabelle 4-2 beschriebenen Titrationsschema bis zu einer empfohlenen Zieldosis von 200 mg pro Tag fortgeführt werden. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf die maximale Behandlungsdosis von 400 mg pro Tag erhöht werden.

Tabelle 4-2: Empfohlene Dosierung der Zusatzbehandlung mit Cenobamat in erwachsenen Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen [2]

Behandlungsphase	**Dosierung (pro Tag, per oral)**	**Dauer**
Behandlungsbeginn	12,5 mg	Woche 1 und 2
	25 mg	Woche 3 und 4
Titration	50 mg	Woche 5 und 6
	100 mg	Woche 7 und 8
	150 mg	Woche 9 und 10
Zieldosis	200 mg	Woche 11 und 12 sowie weiterführend
Dosisanpassungen	Einige Patienten, die keine optimale Anfallskontrolle erreichen, profitieren von Dosierungen über 200 mg (erhöht in Inkrementen von 50 mg/Tag alle zwei Wochen) bis zu einem Maximum von 400 mg täglich.	

Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs (2020-B-055) am 07. Mai 2020 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Cenobamat festgelegt [16]:

> Eine patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie, soweit medizinisch indiziert und falls jeweils noch keine Pharmakoresistenz (im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens), Unverträglichkeit oder Kontraindikation bekannt ist, mit einem der folgenden Wirkstoffe:

Brivaracetam oder Eslicarbazepin oder Gabapentin oder Lacosamid oder Lamotrigin oder Levetiracetam oder Oxcarbazepin oder Perampanel oder Pregabalin oder Topiramat oder Valproinsäure oder Zonisamid

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

Wie bereits im zugehörigen Beratungsantrag dargestellt [18], handelt es sich bei der Zielpopulation von Cenobamat um therapieresistente Patienten, die auf eine adjunktive Therapie mit den bisher verfügbaren Antikonvulsiva nur noch in Einzelfällen ansprechen. Angelini Pharma Deutschland GmbH ist daher weiterhin der Überzeugung, dass die zVT im Anwendungsgebiet von Cenobamat die bestmögliche unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Erhaltung der Lebensqualität (*Best Supportive Care*, BSC) ist. Ergebnisse zum Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zVT BSC sind über die Ergebnisse der Studie YKP3089C017 verfügbar, deren placebokontrolliertes Studiendesign eine geeignete Umsetzung dieser zVT ist.

Ungeachtet dessen folgt Angelini Pharma Deutschland GmbH der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT. Ersatzweise kann der Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC über die Ergebnisse von YKP3089C017 abgeleitet werden, die in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1.1 bis 4.3.2.1.3.4.5 als Teil des indirekten Vergleichs dargestellt sind.

Umsetzung der zVT im vorliegenden Nutzendossier

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Cenobamat wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Zusatztherapie für vorbehandelte Epilepsie-Patienten in Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen. Auch eine systematische Literaturrecherche konnte für die oben formulierte Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien identifizieren. Aus diesen Gründen wird der medizinisch relevante Zusatznutzen gegen die vom G-BA bestimmte zVT durch einen adjustierten indirekten Vergleich (im Folgenden nur „indirekter Vergleich“) mit Placebo und antiepileptischer Basistherapie als Brückenkomparator abgeleitet.

In der systematischen Studien- und Literaturrecherche wurde keine Studie identifiziert, in der die patientenindividuelle antiepileptische Therapie mit allen vom G-BA definierten Wirkstoffen abgebildet ist. Als bestmögliche Näherung an die zVT wird stattdessen ein indirekter Vergleich durchgeführt, der auf Seiten der zVT eine Meta-Analyse aller vergleichbaren Studien mit zumindest einem der relevanten Wirkstoffe der zVT beinhaltet.

Endpunkte

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet der Epilepsie mit fokalen Anfällen betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3).

Studientyp

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Weitere Anforderungen für die RCTs der zVT-Antikonvulsiva werden in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben. Für Cenobamat liegen eine tripelblinde (YKP3089C013) und eine quadrupelblinde (YKP3089C017) RCT vor.

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.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung der systematischen Literaturrecherche sind für den **direkten Vergleich** in Tabelle 4-3 und für den **indirekten Vergleich** in Tabelle 4-4 dargestellt.

Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG wurden grundsätzlich nur Studien zur Bewertung herangezogen, in denen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten die Einschlusskriterien, z. B. die notwendige Anzahl vorangegangener Antikonvulsiva, erfüllten [1].

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung (Direkter Vergleich)

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	E1 Erwachsene Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen die Anfälle trotz Vor-	A1 Andere Indikation als E1, bspw.: • Studien in Tieren • Studien mit gesunden Probanden

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	behandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.[1] Unter Vorbehandlung gezählt wurden Therapien, die mit Beginn der Studie beendet wurden (vorangegangene Antikonvulsiva) sowie solche, die im Studienverlauf weitergeführt wurden (begleitende Antikonvulsiva).	• Studien ausschließlich mit Kindern oder Jugendlichen • Studien mit Patienten mit primär generalisierter Epilepsie • Studien mit Menschen mit geistiger Behinderung
Intervention	E2 Zusatzbehandlung (Add-on-Therapie) mit Cenobamat gemäß Zulassung [2]	A2 Andere Intervention als Cenobamat oder Anwendung nicht gemäß Zulassung, bspw.: • Monotherapie-Studien • Dosierungen außerhalb der Zulassung[2] • Anwendungsempfehlung enthält Titrationsphase, aber in Studie nicht adäquat abgebildet.
Komparator	E3 Zusatzbehandlung (Add-on-Therapie) mit einem der folgenden Wirkstoffe gemäß ihrer Zulassung: • Brivaracetam [3] • Eslicarbazepin [4] • Gabapentin [5] • Lacosamid [6] • Lamotrigin [7] • Levetiracetam [8] • Oxcarbazepin [9] • Perampanel [10] • Pregabalin [11] • Topiramat [12] • Valproinsäure [13, 14] • Zonisamid [15]	A3 Anderer Komparator als E3 oder Anwendung nicht gemäß Zulassung, bspw.: • Monotherapie-Studien • Dosierungen außerhalb der Zulassung[2] • Anwendungsempfehlung enthält Titrationsphase, aber in Studie nicht adäquat abgebildet.

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Endpunkte	E4 Mindestens ein Endpunkt aus einer vom G-BA als patientenrelevant definierten Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4 Andere Endpunkte als E4, bspw.: • nur pharmakokinetische Endpunkte (z. B. C_{max}, $t_{1/2}$)
Studientyp	E5 Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5 Anderer Studientyp als E5, bspw.: • einarmige Studien • Nicht kontrollierte Open-Label-Extensions-phasen • Nicht randomisierte Beobachtungsstudien
Studiendauer	E6 Dauer der Erhaltungs-phase: ≥ 12 Wochen [16]	A6 Kürzere Dauer der Erhaltungsphase als in E6 (< 12 Wochen)
Publikations-typ	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studien-bericht, Volltextpublikation in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studien-register verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenz-beitrag) Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur)
Sprache	E8 Informationen auf Deutsch oder Englisch	A8 Andere Sprache als E8

[1] Nicht in allen Studien mit Wirkstoffen der zVT lagen die Informationen zur Vor- bzw. Begleittherapie in einer Weise vor, die eine eindeutige Aussage zur Erfüllung oder Nicht-Erfüllung von Einschlusskriterium 1 ermöglichen. Der daraus entstehenden Unsicherheit wurde im Rahmen der Ähnlichkeitsprüfung Rechnung getragen (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
[2] Studien, in denen Studienarme mit zugelassenen und nicht zugelassenen Dosierungen berichtet werden, werden eingeschlossen. Aus diesen Studien werden jedoch nur die Ergebnisse der Studienarme mit zugelassenen Dosierungen berücksichtigt.		

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zur frühen Nutzenbewertung (Indirekter Vergleich)

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	E1 Erwachsene Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen die Anfälle trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.[1] Unter Vorbehandlung gezählt wurden Therapien, die mit Beginn der Studie beendet wurden (vorangegangene Antikonvulsiva) sowie solche, die im Studienverlauf weitergeführt wurden (begleitende Antikonvulsiva).	A1 Andere Indikation als E1, bspw.: • Studien in Tieren • Studien mit gesunden Probanden • Studien ausschließlich mit Kindern oder Jugendlichen • Studien mit Patienten mit primär generalisierter Epilepsie • Studien mit Menschen mit geistiger Behinderung
Intervention	E2 Zusatzbehandlung (Add-on-Therapie) mit einem der folgenden Wirkstoffe gemäß ihrer Zulassung: • Cenobamat [2] • Brivaracetam [3] • Eslicarbazepin [4] • Gabapentin [5] • Lacosamid [6] • Lamotrigin [7] • Levetiracetam [8] • Oxcarbazepin [9] • Perampanel [10] • Pregabalin [11] • Topiramat [12] • Valproinsäure [13, 14]	A2 Andere Behandlungen oder Interventionen als E2 oder Anwendung nicht gemäß ihrer Zulassung, bspw.: • Monotherapie-Studien • Dosierungen außerhalb der Zulassung[2] • Anwendungsempfehlung enthält Titrationsphase, aber in Studie nicht adäquat abgebildet.

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
	• Zonisamid [15]	
Komparator	E3 Placebo + antiepileptische Basistherapie	A3 Anderer Komparator als E3
Endpunkte	E4 Mindestens ein Endpunkt aus einer vom G-BA als patientenrelevant definierten Nutzendimensionen: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4 Andere Endpunkte als E4, bspw.: • Nur pharmakokinetische Endpunkte berichtet (z. B. C_{max}, $t_{1/2}$)
Studientyp	E5 Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5 Anderer Studientyp als E5, bspw.: • Einarmige Studien • Nicht kontrollierte Open-Label-Extensions-phasen • Nicht randomisierte Beobachtungsstudien
Studiendauer	E6 Dauer der Erhaltungs-phase: ≥ 12 Wochen [16]	A6 Kürzere Dauer der Erhaltungsphase als in E6 (< 12 Wochen)
Publikations-typ	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studien-bericht, Volltextpublikation in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studien-register verfügbar)	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenz-beitrag) Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur)
Sprache	E8 Informationen auf Deutsch oder Englisch	A8 Andere Sprache als E8

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium

[1] Nicht in allen Studien mit Wirkstoffen der zVT lagen die Informationen zur Vor- bzw. Begleittherapie in einer Weise vor, die eine eindeutige Aussage zur Erfüllung oder Nicht-Erfüllung von Einschlusskriterium 1 ermöglichen. Der daraus entstehenden Unsicherheit wurde im Rahmen der Ähnlichkeitsprüfung Rechnung getragen (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

[2] Studien, in denen Studienarme mit zugelassenen und nicht zugelassenen Dosierungen berichtet werden, werden eingeschlossen. Aus diesen Studien werden jedoch nur die Ergebnisse der Studienarme mit zugelassenen Dosierungen berücksichtigt.

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.

Direkter Vergleich

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat wurde entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben am 08.10.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE vorgenommen. Zusätzlich erfolgte am 07.04.2021 eine Aktualisierungssuche zur Identifikation von Studienpublikationen, die zwischen 08.10.2021 und 07.04.2021 veröffentlicht worden sind. Für die Recherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Oberfläche Ovid (http://ovidsp.ovid.com) verwendet.

Die Suche nach RCT im „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/) erfolgte am 07.04.2021.

Die Suche wurde in jeder Datenbank mit einem auf die jeweilige Datenbank angepassten Suchalgorithmus durchgeführt. Die Suchstrategien für jede der oben aufgelisteten Datenbanken ist vollständig in Anhang 4-A dargestellt. Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen befindet sich in Anhang 4-C

Indirekter Vergleich

Die systematische Literaturrecherche nach direkt vergleichenden Studien zwischen Cenobamat und den Antikonvulsiva der zVT ergab keine relevanten Treffer. Zur Prüfung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs wurde daher eine weitere systematische Literaturrecherche durchgeführt, deren Ziel die Identifikation von Studien mit der zVT war, die einen Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo + antiepileptische Basistherapie beinhalteten. Die Vorgehensweise für diese Suche war analog zur Suche für den direkten Vergleich.

Die Ergebnisse der Suchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1 dargestellt.

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.

Direkter Vergleich

Die Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat wurde entsprechend der Vorgaben am 08.04.2021 in den folgenden Registern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, https://www.clinicaltrialsregister.eu/)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, https://apps.who.int/trialsearch/)

Für die Suche im Register der WHO (ICTRP) lag lediglich eine Recherche vom 22.10.2020 vor. Eine Aktualisierung konnte nicht durchgeführt werden, da die Datenbank nicht zur Verfügung stand und eine Suche nicht fehlerfrei durchgeführt werden konnte (Stand 13.04.2021)

Für jedes der Register wurde eine adaptierte Suchstrategie verwendet, die vollständig in Anhang 4-B dargestellt ist. Die Liste der ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D abgelegt.

Indirekter Vergleich

Die Suche in den Studienregistern nach direkt vergleichenden Studien zwischen Cenobamat und den Antikonvulsiva der zVT ergab keine relevanten Treffer. Zur Prüfung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs wurde eine weiterführende Registersuche durchgeführt, deren Ziel die Identifikation von Studien mit der zVT war, die einen Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo + antiepileptische Basistherapie beinhalteten. Die Vorgehensweise für diese Suche war analog zur Suche für den direkten Vergleich.

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 –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 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.

Direkter Vergleich

Für die Suche auf der Website des G-BA wurden folgende Herangehensweisen gewählt:

- Mit Hilfe der Suchfunktion der G-BA-Website (www.g-ba.de)
- Mit Hilfe der tabellarischen Übersicht der Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V (Nutzenbewertung nach § 35a SGB V-Gemeinsamer Bundesausschuss)

Verwendete Suchbegriffe war die Bezeichnung des Wirkstoffs Cenobamat, der Studienname, die Studienidentifikationsnummer oder das Krankheitsbild.

Die Suche erfolge am 08.04.2021. Auf eine detaillierte Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben verzichtet.

Indirekter Vergleich

Die Suche nach Studiendaten für den indirekten Vergleich wurde analog zur Suche für den direkten Vergleich durchgeführt. Im Unterschied zur Suche für den direkten Vergleich wurde zusätzlich auch nach Wirkstoffbezeichnungen, Studiennamen und Studienidentifikations-nummern für Wirkstoffe der zVT gesucht.

Die Suche erfolge am 08.04.2021. Auf eine detaillierte Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben verzichtet.

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

Die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in den Studienregistern wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zur Selektion der Treffer wurden die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Bei abweichenden Ergebnissen beider Gutachter wurden dieses dokumentiert, diskutiert und konsentiert. Bei abweichender Auffassung zum Einschluss wurde gegebenenfalls eine unabhängige dritte Person hinzugezogen.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche werden nach dem folgenden Muster analysiert: In einem ersten Schritt werden die Treffer mittels Titel- und Abstract-Screening bewertet und die nicht relevanten Publikationen ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt werden alle Treffer die so nicht ausgeschlossen oder bewertet werden konnten, im Volltext gesichtet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Cenobamat gegenüber der zVT herangezogenen Studien wurden in Bezug auf das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene bewertet. Dies umfasst jene Studien, welche die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllen sowie eine ausreichende Vergleichbarkeit anhand der in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellten Prüfkriterien für den indirekten Vergleich aufweisen. Für Studien, die im Rahmen der Ähnlichkeitsprüfung als nicht vergleichbar bewertet wurden, wurde auch keine Bewertung des Verzerrungspotentials vorgenommen.

Grundlage für die Bewertung bilden die durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Informationsquellen aus Publikationen, Veröffentlichungen des jeweiligen Wirkstoffs auf den Internetseiten des G-BA und IQWiG sowie entsprechende Studienregistereinträge.

Zur Bewertung des Verzerrungspotentials auf Einzelstudienebene wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

A. Verzerrungsaspekte 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 auf Endpunktebene
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des ITT-Prinzips
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden tabellarisch zusammengefasst und gemäß den Vorgaben als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine relevante Verzerrung liegt hierbei vor, wenn sich durch Behebung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage ändern würden.

Infolgedessen besagt ein niedriges Verzerrungspotential, dass mit einer ausreichenden Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine niedriges Verzerrungspotential auf Einzelstudienebene ist gegeben, wenn die unter A und B zusammengefassten Kriterien des Verzerrungspotentials als niedrig bewertet werden.

Eine mit einem hohen Verzerrungspotential bewertete Studie wurde jedoch nicht von der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Die Klassifikation der Studien anhand des Verzerrungspotentials dient zur Diskussion heterogener Studienergebnisse. Des Weiteren wird diese in Kombination mit der Aussagesicherheit des indirekten Vergleichs, beschrieben anhand der jeweiligen Studienpools (vgl. Abschnitt 4.2.5.6), für die Einschätzung der Ergebnissicherheit der jeweiligen Analyse herangezogen.

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-Statements[4] 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.

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurden im Abschnitt 4.3.1.2.1 sowie dem zugehörigen Anhang 4-E dokumentiert. Die Bewertung folgt den Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Die Bewertung entspricht somit den anerkannten Anforderungen an die Berichterstattung für klinische Studien.

Hierbei werden die folgenden Aspekte in den jeweiligen Items berücksichtigt:

- Ziel der Studie, Patienten- und Interventionscharakteristika sowie Studienendpunkte und Zielgrößen in den Items 2b-6,
- Methodik der Fallzahlbestimmung, Durchführung der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz sowie Umsetzung und Zuteilung der Patienten, Verblindung und genutzte statistische Methoden in Items 7-12,
- Ergebnisse der Studie, insbesondere der Patientenfluss, Rekrutierung und Anzahl der randomisierten sowie tatsächlich behandelten Patienten und derer mit Studienabbruch, die Patientendemographien und die Effektivitäts- sowie Sicherheitsendpunkte in Items 13-19,
- Ergebnisse der Studie im Rahmen der zuvor beschriebenen Methodik in Items 20-22.

[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.

Eine ausführliche Beschreibung des Patientenflusses befindet sich im CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E.

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.

Patientencharakteristika

Die Darstellung der demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika folgt primär den folgenden zur Baseline erhobenen Parametern aus der Studie YKP3089C017:

- Alter
- Geschlecht
- Krankheitsgeschichte
    - Form der Epilepsie
    - Dauer der Epilepsieerkrankung
    - Anfallshistorie unterteilt nach Anfalls-Subtyp
    - Basis-Anfallshäufigkeit in 28 Tagen vor Studienbeginn
- Vortherapie
    - Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva-Medikationen

- Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva-Medikationen

Für die Studien, die für die zVT in den indirekten Vergleich eingeschlossen wurden, wurden hiervon jeweils die Angaben zu den Charakteristika dargestellt, für die in den verfügbaren Quellen Informationen vorlagen.

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV werden zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens der Zusatzbehandlung mit Cenobamat gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. VerfO folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit/Sicherheit herangezogen. Im Folgenden wird für jeden Endpunkt die Operationalisierung der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat, YKP3089C017, dargestellt, die in weiteren Analysen für den indirekten Vergleich (vgl. Abschnitt 4.2.5.6 und 4.3.2.1.2.1.3) als Referenz für die Studien der Wirkstoffe der zVT dient:

- Mortalität
  - Anteil der Patienten, die infolge eines UE verstorben sind
- Morbidität
  - Veränderung der Anfallshäufigkeit
    - Anteil der Patienten mit einer 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit
    - Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline
    - Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline
    - Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline
- Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse
    - Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis
    - Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis
    - Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis
    - Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

- Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Da die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens auf einem indirekten Vergleich beruht, müssen die oben berichteten patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien den Anforderungen der Methodik des indirekten Vergleichs entsprechen. In nachfolgenden Analysen zur Vergleichbarkeit der Studien der Wirkstoffe der zVT mit der relevanten Cenobamat-Studie YKP3089C017 werden die Operationalisierung der Endpunkte fortlaufend als methodische Einflussfaktoren bezeichnet. Patientenrelevante Endpunkte sind zwischen den Einzelstudien der jeweiligen Antikonvulsiva demnach beispielsweise ausreichend vergleichbar, wenn diese auch vergleichbar erhoben wurden. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik des vorliegenden indirekten Vergleichs findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

Mortalität

Tod jeglicher Ursache

Patientenrelevanz

Das Mortalitätsrisiko ist bei Epilepsie-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung durch die zugrundeliegende Erkrankung und die Folgen der auftretenden Symptome erhöht Epileptische Anfälle können entweder direkt, beispielsweise durch Unfälle, oder indirekt durch den so genannten *Sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) zum Versterben der Betroffenen führen. Die Mortalitätsrate korreliert mit dem Ausmaß und Erfolg der Anfallskontrolle – je besser die Epilepsie kontrolliert wird, desto geringer ist das krankheitsbedingte Risiko der Patienten zu versterben [19].

Der Tod jeglicher Ursache ist für Epilepsie-Patienten demnach direkt patientenrelevant und wird zur Darstellung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben ist in Epilepsie-Studien meist nicht als eigenständiger Endpunkt definiert. Stattdessen erfolgte die Auswertung der Mortalität im vorliegenden Dossier anhand der Patienten, die infolge eines UE verstorben waren.

Morbidität

Veränderung der Anfallshäufigkeit

Patientenrelevanz

Neben erhöhter Mortalität sind Epilepsie-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung durch eine erhöhte Morbidität gekennzeichnet [20-22]. Gemäß der 2017 überarbeiteten Klassifikation von Anfällen durch die International League Against Epilepsy (ILAE) können Anfälle in solche mit fokalem, generalisiertem oder unbekanntem Beginn mit den Unterkategorien motorisch, nicht motorisch, mit erhaltenem oder beeinträchtigtem Bewusstsein eingeteilt werden. Anfälle sind demnach nach vor allem durch unwillkürliche und

unkontrollierte Bewegungen, unangemessene Veränderungen des Verhaltens, wie beispielsweise eine übermäßige Aggression, sowie durch einen eventuell Bewusstseinsverlust und retrograde Amnesie gekennzeichnet. Unmittelbare Folgen der Anfälle sind vor allem körperlich, beispielsweise durch Traumata in Folge eines Sturzes. Andererseits gibt es auch indirekte Folgen, wie beispielsweise durch soziale Isolation, hervorgerufen durch Stigmatisierung und Angst der Erkrankten in der Öffentlichkeit Anfälle zu erleiden. Weitere assoziierte Probleme sind psychische Komorbiditäten durch eine hohe Anfallshäufigkeit, welche eine gegebenenfalls bestehende soziale Isolation weiter verstärken können.

Das Hauptziel in der Therapie von Epilepsie-Patienten ist nach DGN und internationalen Leitlinien demnach die Reduktion der Anfälle, idealerweise als Anfallsfreiheit, d. h. als 100 %ige Reduktion der Anfallshäufigkeit [19]. Diese sollte bei guter Verträglichkeit der verwendeten, zumeist ZNS-gängigen Arzneimittel erreicht werden.

Eine 100 %ige Reduktion ist jedoch insbesondere bei vorbehandelten, therapierefraktären Patienten nicht regelhaft zu erreichen. In diesen Fällen wird auch bereits eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 50 % als Erfolg der antikonvulsiven Behandlung angesehen.

Die ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit wird von der EMA-Richtlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung epileptischer Anfälle als primärer Endpunkt vorgegeben [23]. Durch die Betrachtung der Anfallsrate über die Studienzeit kann die Wirksamkeit der antikonvulsiven Therapie auf kurz- und langfristige Behandlungseffekte abgebildet werden.

Des Weiteren beeinflussen Anfälle den Patienten je nach Anfalls-Subtyp unterschiedlich in seinem Krankheitsgefühl und der Lebensqualität. So belasten sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle den Patienten stärker als einfach partielle Anfälle mit motorischen Komponenten.

Die in der Veränderung und Reduktion der Anfallshäufigkeit zusammengefassten Endpunkte sind in der Behandlung der Epilepsie ein entscheidendes Therapieziel und damit direkt patientenrelevant. Sie werden daher zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Der G-BA bestätige die Patientenrelevanz bereits in einem Beratungsgespräch vom am 07. Mai 2020 (2020-B-055) sowie in vorangegangenen Nutzenbewertungen der Antikonvulsiva Brivaracetam und Perampanel [16, 24, 25].

Operationalisierung/Validität

Die Morbiditätsendpunkte der Anfallshäufigkeit umfassen die Veränderungen und Reduktionen der partiellen Anfälle mit motorischen Komponenten (Typ B), komplexe partielle Anfälle (Typ C) und solche mit sekundärer Generalisierung (Typ D). Einfache partielle Anfälle ohne motorische Komponente (Typ A) wurden nicht im Zusammenhang mit den Morbiditätsendpunkten der Studie YKP3089C017 erhoben, da diese durch eine Aura oder bestimmten Gefühlen des Patienten bestehen und somit mittels der Anfallstagebücher nur schwer zu erfassen und zu verifizieren sind. Die Aufteilung der Anfalls-Subtypen entspricht der von der ILAE verwendeten Aufteilung [26]. Erfasst wurden alle Morbiditätsendpunkte des

Weiteren über die gesamte doppelblinde Behandlungszeit, demnach während der 6-wöchigen Titrations- und der 12-wöchigen Erhaltungsphase der Studie YKP3089C017. Erfasst werden die Anfälle in Epilepsie-Studien meist mittels Anfallstagebüchern, die von dem jeweiligen Patienten ausgefüllt und zu jedem Erhebungszeit eingesammelt und ausgewertet werden.

Referenzoperationalisierung in Studie YKP3089C017

Die Baseline-Anfallshäufigkeit wurde berechnet durch das Zählen der Anfälle über die 8-wöchige Baselinephase der Studie YKP3089C017, welche durch die Anzahl der Tage ohne fehlende Anfallsdaten im Intervall geteilt und anschließend mit 28 multipliziert wurde. Die Anfallshäufigkeit über die doppelblinde Studienphase wurde analog bestimmt. Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich aus folgender Berechnung:

$$100 * \frac{(D - B)}{B}$$

wobei „*B*" die Basisanfallshäufigkeit und „*D*" die Anfallshäufigkeit während der doppelblinden Studienphase darstellen. Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit wurde nicht berechnet, wenn die Basisanfallshäufigkeit des Patienten gleich null war. Für die Berechnung der Veränderung der Anfallshäufigkeit war jedoch durch die Definition der Einschlusskriterien für keinen Patienten die Basis-Anfallshäufigkeit gleich null. Lediglich bei der Auswertung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp kann es zu einer jeweiligen Basis-Anfallshäufigkeit von null kommen.

Die Responder-Raten sind definiert als die Anzahl der Patienten welche jeweils mindestens die angegebene prozentuale Reduktion (bspw. 100 % oder 50 %) der Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Anfallshäufigkeit erreicht (Responder) oder nicht erreicht haben (Non-Responder).

Die Anfallsrate über die Studienzeit pro Behandlungsgruppe im wird im Zeitverlauf durch einen gleitenden Durchschnitt berechnet, welcher in einem vierwöchentlichen Zeitraum ab Visite 3 einer zweiwöchentliche Zeitpunktüberlappung aufweist.

Lebensqualität

Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

Patientenrelevanz

Da die Epilepsie einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der erkrankten Patienten hat ist eine Erhebung dieser durch einen patientenberichteten Fragebogen direkt patientenrelevant. Der Quality of Life Questionnaire (QOLIE-31-P) ist ein geeignetes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von erwachsenen Epilepsie-Patienten [27]. Die Ergebnisse des Fragebogen QOLIE-31-P können daher zur Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Der QOLIE-31-P besteht aus insgesamt 37 Items, von denen 30 Items zum Gesamtscore sowie zu den 7 Subskalen *emotionales Wohlbefinden*, *tägliche Aktivität/soziale Funktion,*

Energie/Müdigkeit, kognitive Funktion, Anfallsleiden, Medikationseffekte und *allgemeine Lebensqualität* zusammengefasst werden. Die 7 übrigen Items beschreiben den Grad der Belastung in Bezug auf jede der Subskalen und ergeben zusammen den separaten Belastungsscore.

Der QOLIE-31-P basiert auf dem QOLIE-31 und unterscheidet sich von diesem ausschließlich in der Erfassung der 7 Items für den Belastungsscore. Die 30 Items, die zum Gesamtscore zusammengefasst werden, sind hingegen in beiden Fragebögen identisch.

Operationalisierung/Validität

Die möglichen Punktzahlen des Gesamtscores reichen sowohl beim QOLIE-31-P wie auch beim QOLIE-31 von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität impliziert. Der für den QOLIE-31-P zusätzlich erhobene Belastungsscore hat ebenfalls eine Reichweite von 0 bis 100, wobei hier höhere Werte eine höhere Belastung implizieren [28].

Alle Elemente des vorherigen QOLIE-31 sind ebenso im QOLIE-31-P abgebildet und werden lediglich durch die zusätzlichen Items des Belastungsscores ergänzt. Insbesondere stimmt die Vorgehensweise zur Berechnung des Gesamtscores bei beiden Fragebögen überein und basiert auf den gleichen 30 Items. Die 7 zusätzlichen Items des Belastungsscores beeinflussen zudem die Berechnung des Gesamtscores nicht. Aufgrund dessen sind die Erkenntnisse zur Validierung des QOLIE-31 ebenso auf den Gesamtscore des QOLIE-31-P übertragbar [27].

Für den QOLIE-31 wurde in einer Studie von Wiebe et al. mit Patienten mit „schwer zu kontrollierender“ fokaler Epilepsie eine Minimal Clinically Important Difference (MCID) des Gesamtscores von 11,8 Punkten bestimmt [29]. Da der Algorithmus zur Berechnung des Gesamtscores in QOLIE-31 und QOLIE-31-P identisch ist und auf den gleichen Items beruht, ist davon auszugehen, dass auch diese MCID auf den QOLIE-31-P übertragbar ist.

Referenzoperationalisierung in Studie YKP3089C017

Für die Analyse des QOLIE-31-P in der Studie YKP3089C017 wurde die Änderung von Baseline (Erhebungszeitpunkt 3) bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (definiert als letzte Beobachtung in der doppel-blinden Studienzeit, Erhebungszeitpunkt 9) mittels deskriptiver Statistik berechnet.

Da der QOLIE-31-P zu Beginn der Studie nur in englischer Sprache zur Verfügung stand, war die Erhebung dieses Fragebogens auf Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich und in Australien beschränkt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie und sind hinsichtlich ihrer Schwere und Häufigkeit im besonderen Maße patientenrelevant. Des

Weiteren soll in der Behandlung von Epilepsie-Patienten die Reduktion der Anfallshäufigkeit immer unter bestmöglicher Verträglichkeit der verwendeten Antikonvulsiva erreicht werden.

Operationalisierung/Validität

Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, schweren UE, zu SUE, zu Therapieabbruch wegen UE sowie UE von besonderem Interesse. Dabei werden die Ergebnisse zur Gesamtrate jeglicher UE lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind. Die Erfassung von UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Wo möglich, wurde auf die Auswertung von UE nach *Preferred Term* (PT) und *System Organ Class* (SOC) gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) oder anhand vergleichbarer Konzepte zurückgegriffen.

Referenzoperationalisierung in Studie YKP3089C017

Ein UE war definiert als jegliches Symptom, Zeichen, Erkrankung oder Erfahrung die entweder entwickelt wurde oder sich verschlechterte über den Verlauf der Studie. UE wurden von den Patienten über den gesamten Verlauf der Studie berichtet und von den Studienärzten für 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation weiter beobachtet. Interkurrente Erkrankungen oder Verletzungen wurden ebenfalls als UE bewertet. Abnormale Resultate von diagnostischen Verfahren werden ebenfalls als UE aufgezeichnet, wenn diese:

- in einem Studienabbruch resultierten,
- mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) assoziiert waren,
- mit klinischen Anzeichen oder Symptomen assoziiert waren,
- zu zusätzlichen Behandlungen oder weiteren diagnostischen Tests führten oder
- durch den Studienarzt als klinisch relevant eingestuft wurden.

Jedes berichtete Zeichen oder Symptom wurde anhand einer 3-Punkt-Schweregrad-Skala bewertet. Des Weiteren wurden das Datum und die Zeit des Auftretens sowie das Ergebnis von jedem Ereignis notiert.

Die folgenden Definitionen für die Bewertung des Schweregrads wurden verwendet:

- *Mild*: Das UE wurde gut toleriert und interferierte nicht mit den täglichen Aktivitäten des Patienten
- *Moderat*: Das UE interferiert mit den täglichen Aktivitäten, allerdings bleibt die Funktion des Patienten erhalten
- *Schwer*: Das UE behindert den Patienten stark und bedarf medizinischer Interventionen

Da Anfälle in refraktären Patientenpopulationen erwartet werden und die wöchentliche Anfallshäufigkeit als primärer Endpunkt der Studie dient, wurden Anfälle nicht als UE berücksichtigt. Eine Ausnahme hiervon bilden Anfälle, die als UE berücksichtigt wurden. Demnach solche die mit einer messbaren Erhöhung über die übliche Anfallsfrequenz oder -

dauer des Patienten hinaus gingen oder mehrere Anfälle, die sich vom üblichen Anfallsmuster des Patienten unterschieden.

Bei jeder Untersuchung durch den Studienarzt wurden Informationen über die UE durch spezifische Fragen, und wenn möglich, durch Untersuchungen gesammelt. Alle während des Studienverlaufs auftretenden UE wurden dokumentiert. Der klinische Verlauf jedes UE wurde nachverfolgt bis zur Auflösung, Stabilisation oder bis die Bewertung durch Studienärzte zu dem Schluss kommt, dass die Studienmedikation oder -teilnahme nicht auslösend war.

Schwerwiegende UE die auch nach Studienende anhielten wurden auch nach dem Studienende weiter beobachtet um den Ausgang zu dokumentieren. Jedes schwere UE das nach Studienende auftrat wurde potentiell im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder -teilnahme bewertet und wurde umgehend gemeldet und dokumentiert.

UE wurden in schwerwiegend und nicht schwerwiegend klassifiziert. Ein SUE war jegliches UE, dass:

- tödlich oder lebensbedrohlich war,
- zur stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts führte
- in anhaltenden oder signifikanten Behinderungen oder Unvermögen resultierte,
- eine angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt darstellte,
- oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellte, also solche, die nicht direkt lebensbedrohlich aber von klarer klinischer Signifikanz waren. Sie haben den Patienten gefährdet oder erforderten eine Intervention, um schwerwiegende Folgen zu vermeiden.

Ein mutmaßliches UE war jedes UE, für welches eine begründete Wahrscheinlichkeit bestand, dass die Studienmedikation das UE ausgelöst hatte.

Erläuterung zu den verwendeten statistischen Methoden

Analyse von kontinuierlichen Endpunkten

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein lineares varianzanalytisches Modell (ANCOVA) verwendet. Als Kovariable zur Ermittlung des Behandlungsgruppenunterschiedes wurde die Behandlungsgruppenzugehörigkeit verwendet. Als weiterer Adjustierungsfaktor wurde die Basisanfallshäufigkeit verwendet. Es wurden Differenzen der zugehörigen Randmittelwerte (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI ermittelt. Das Hedges' g wurde durch Division der Differenz zwischen den Randmittelwerten und der gepoolten Populationsstandardabweichung (SD) sowie der Multiplikation mit einem Korrekturterm

$$(f = 1 - \frac{3}{4N-9})$$

berechnet. Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. −0,2 für das 95 %-KI von Hedges g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen.

Analyse von dichotomen Endpunkten

Zur Quantifizierung des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen wurden Odds-Ratios (OR), Relative Risiken (RR) und Absolute Risikodifferenzen (RD) auf Basis von 2×2-Kontingenztafeln berechnet. Zu jedem der drei genannten Effektschätzer wird zusätzlich das 95 %-KI berechnet. Für das OR und das RR wurde dieses auf Basis der logarithmierten Effektmaße, unter Verwendung einer Normalverteilungsapproximation bestimmt. Für die RD wurde zuvor keine Logarithmustransformation durchgeführt. Enthalten einzelne Auswertungen keine Ereignisse in einem der beiden Studienarme, so wird durch Aufaddieren von 0,5 auf jede Zellhäufigkeit der 2×2-Tabelle eine Nullzellenkorrektur durchgeführt. In Konstellationen, in denen sowohl die Kontroll- als auch die Behandlungsgruppe keine Ereignisse aufwiesen, wurde auf eine Nullzellenkorrektur verzichtet. Die Signifikanz des Gruppenunterschiedes wird durch den p-Wert auf Basis von Fisher's Exaktem Test ermittelt.

Alle inferenzstatistischen Analysen werden auf einem Signifikanzniveau von 95 % durchgeführt.

Analysierte Patientenpopulation

In der Auswertung der Studie wird zwischen den folgenden Analysegruppen unterschieden:

- *Intention-to-treat-Population (ITT)*: Alle randomisierten Patienten wurden als ITT-Population berücksichtigt
- *Modified-ITT-Population (MITT)*: Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis von Cenobamat (oder Placebo) erhalten hatten und für die Anfallsdaten nach der Baselinephase vorlagen, wurden als MITT-Population berücksichtigt
- *Safety-evaluable-Population (SE)*: Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation bekommen hatten, wurden als SE-Population berücksichtigt

Die Auswertung der Patientencharakteristika beruht auf der ITT-Population. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte beruht auf der MITT-Population. Für die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wird zur Auswertung die SE-Population verwendet.

Die Auswertung des QOLIE-31-P beruht auf einem Teil der ITT-Population. Hierbei handelt es sich um Patienten aus den USA, UK und Australien.

Die dargestellten Populationen dienen als Referenzpopulationen für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme in Bezug auf die methodischen Faktoren (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3).

Tabelle 4-5: Patientenpopulationen der Studie YKP3089C017

Patientenpopulation	**Placebo** **n (%)**	**Cenobamat (200mg)** **n (%)**	**Cenobamat (400mg)** **n (%)**
Randomisiert	108 (100)	110 (100)	111 (100)
ITT-Population	108 (100)	110 (100)	111 (100)
MITT-Population	106 (98,1)	109 (99,1)	111 (100)
SE-Population	108 (100)	110 (100)	111 (100)
QOLIE-Population	32	32	36

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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

[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.

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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.

Direkter Vergleich

Da keine direkte Evidenz für die vorliegende Fragestellung identifiziert werden konnte (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5), entfällt die Notwendigkeit einer Meta-Analyse für den entsprechenden Abschnitt.

Indirekter Vergleich

Standen für den adjustierten indirekten Vergleich (vgl. Abschnitt 4.3.2.1) auf Seiten der zVT mehrere Studien zur Verfügung, so wurden diese vor Durchführung des indirekten Vergleichs meta-analytisch zusammengefasst. Je nach Endpunkt wurden in der Metaanalyse binäre oder stetige Daten zusammengefasst.

Für binäre Endpunkte wurden für die jeweiligen Behandlungs- und Kontrollgruppen prozentuale Ereignis-/Responderanzahlen und absolute Gruppengrößen extrahiert, sodass die Anzahl der Ereignisse/Responder für den jeweiligen Endpunkt auf Behandlungs- und Kontrollarmebene errechnet werden können. Wenn es sich um Multiarmstudien handelte, die unterschiedliche Dosierungen je Behandlungsarm beinhalten, wurden die für die Analyse relevanten Behandlungsarme durch Aufsummieren der Gruppengrößen und Ereignis-/ Responderanzahlen zusammengefasst. Die Kontrollgruppe wurden daher nur einfach in die Analyse mit einbezogen. Dieses Vorgehen ist zur Vermeidung eines „Unit-of-Analysis-Error“

[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.

im Cochrane-Handbuch (Abschnitt 4, Kapitel 23.3.4) zur Metaanalyse von Multiarmstudien empfohlen [30]. Nachdem die Ereignis-/Responderanzahlen und Gruppengrößen der Kontroll- und Behandlungsgruppen aggregiert wurden, wurde für jede Studie das Odds Ratio, das relative Risiko sowie die absolute Risikodifferenz als Effektschätzer errechnet. Die Standardfehler der Effektschätzer wurden für die relativen Effektmaße (Odds Ratio und relatives Risiko) auf Basis der logarithmierten Effektschätzer berechnet, während die absolute Risikodifferenz untransformiert blieb. Weisen Studien Endpunkte auf, die entweder in der zusammengefassten Behandlungs- oder in der Kontrollgruppe keine Ereignisse/Responder enthalten, dann liegen sogenannte Nullzellen vor. Um Effektschätzer für Studien mit Nullzellen berechnen zu können, wurde eine Nullzellenkorrektur angewendet. Dazu wurde den Empfehlungen des IQWiG gefolgt (Methodenpapier 6.0, Kapitel 9.3.7 C, Absatz 1) und der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel hinzuaddiert [1]. Lagen Studien vor, die nach der oben beschriebenen Zusammenfassung der Behandlungs- und Kontrollgruppen in beiden Armen keine Ereignisse in Form von Ereignis-/Responderanzahlen aufwiesen, wurden für diese keine Effektmaße errechnet. Für jeden der drei Effektschätzer wurde im Anschluss nach dem unten beschriebenen Vorgehen eine Metaanalyse durchgeführt.

Für stetige Endpunkte wurden für die einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb einer Studie die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Veränderung gegenüber Baseline extrahiert. Um den oben beschriebenen „Unit-of-Analysis-Error“ für Multiarmstudien zu vermeiden, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Änderung gegenüber Baseline innerhalb der Behandlungsgruppen nach den im Cochrane-Handbuch vorgeschlagenen Formeln aggregiert (Cochrane Handbuch, Abschnitt 2, Kapitel 6.5.2.10) [30]. Als Effektschätzer wurde die Differenz der Mittelwerte der Änderung gegenüber Baseline zwischen der zusammengefassten Behandlungs- und der Kontrollgruppe verwendet. Der Standardfehler dieser Mittelwertdifferenz wurde auf Basis der mit der Gruppengröße gewichteten gemittelten Varianz nach der im Cochrane-Handbuch empfohlenen Formel (Cochrane Handbuch, Abschnitt 2, Kapitel 6.5.2.3) berechnet [30]. Die Mittelwertdifferenzen wurden im Anschluss nach dem unten beschriebenen Vorgehen metaanalytisch zusammengefasst.

Die methodische Umsetzung der Metaanalyse hängt von der Anzahl der Studien ab. Wenn mehr als fünf Studien für die Evidenzsynthese vorlagen, wurde eine Metaanalyse für binäre und stetige Zielvariablen auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt. Wenn weniger als fünf Studien vorlagen, wurde eine Metaanalyse für binäre und stetige Zielvariablen auf Basis eines Modells mit festen Effekten durchgeführt. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, Kapitel 9.3.7 A, Absatz 4) [1]. Unabhängig von der Wahl von festen oder zufälligen Effekten, wurde bei der Metaanalyse für binäre Endpunkte der jeweilige Effektschätzer (Odds Ratio, relatives Risiko und absolute Risikodifferenz) mit Gewichten nach der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Für stetige Endpunkte wurde die Metaanalyse mit Gewichten nach der Inversen-Varianz-Methode durchgeführt. Wurden zufällige Effekte verwendet, dann wurde entsprechend den Empfehlungen des IQWiG die Metaanalyse auf Basis der Knapp-Hartung-Methode durchgeführt, wobei der Heterogenitätsparameter mithilfe der Paule-Mandel-Methode

geschätzt wurde [1, 31, 32]. Nach dem Methodenpapier 6.0 des IQWiG ist bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode für Metaanalysen mit zufälligen Effekten zu beachten, dass es in homogenen Datensituationen zu irreführend schmalen Konfidenzintervallen kommen kann [1]. Um dies zu vermeiden, kann die von Knapp und Hartung vorgeschlagene Ad-hoc-Varianzkorrektur angewendet werden. Daher wurden nach Empfehlungen aus der Literatur bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode immer auch die DerSimonian-Laird-Methode angewendet, um zu untersuchen, ob die Anwendung der Ad-hoc-Varianzkorrektur angezeigt ist [33, 34]. War der Standardfehler nach der Knapp-Hartung-Methode schmaler als jener der DerSimonian-Laird-Methode, wird die Knapp-Hartung-Methode mit Ad-hoc-Varianzkorrektur angewendet. Zur Ermittlung der Heterogenität wurde der Heterogenitäts-p-Wert basierend auf Cochranes Q verwendet. Dieser Test auf Heterogenität geht in der Nullhypothese von einer Homogenität der Effektschätzer aus. Die Teststatistik folgt einer Chi-Quadrat-Verteilung mit einem Freiheitsgrad, woraus sich der oben genannte Heterogenitäts-p-Wert errechnen lässt. Ausgehend von einem Signifikanzniveau von 95% sollte der p-Wert über 0,05 liegen, um eine homogene Datensituation nicht ausschließen zu können.

Alle oben geschriebenen Auswertungen wurden mit der Statistiksoftware R (Version 4.0.3, „Bunny-Wunnies Freak Out“ oder neuer) durchgeführt. Bei der verwendeten Bibliothek handelt es sich um „meta“ (Version 4.15-1 oder neuer).

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.

Direkter Vergleich

Da keine direkte Evidenz für die vorliegende Fragestellung identifiziert werden konnte (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5), entfällt die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen für den entsprechenden Abschnitt.

Indirekter Vergleich

Die Studien mit der zVT, die nach der Durchführung der Informationsbeschaffung als potentiell relevant für den indirekten Vergleich betrachtet wurden, wurden in einem zweiten Schritt

anhand der in Abschnitt 4.2.5.6 beschriebenen Kriterien auf ihre Vergleichbarkeit mit der Cenobamat-Studie YKP3089C017 bewertet.

Wie in dem genannten Abschnitt beschrieben, wurden die Studien der zVT entsprechend ihrer Vergleichbarkeit einem von zwei Studienpools zugeordnet oder mangels Vergleichbarkeit im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt. Studienpool 1 beinhaltete hierbei sämtliche Studien, die aufgrund ihrer Charakteristika zweifelsfrei mit YKP3089C017 vergleichbar waren, während in Studienpool 2 zusätzlich diejenigen Studien enthalten waren, die zwar potentiell vergleichbar waren, bei denen aber Unsicherheiten bzw. Unklarheiten bezüglich der Vergleichbarkeit bestehen. Aufgrund dieser Unsicherheiten ist die Aussagekraft des indirekten Vergleichs mit den Studien aus Studienpool 2 eingeschränkt.

Die primäre Analyse zur Bewertung des Zusatznutzens bilden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit den Studien aus Studienpool 1. Die Ergebnisse mit Studienpool 2 werden ergänzend als Sensitivitätsanalyse dargestellt, um zu überprüfen, ob der zusätzliche Einschluss von Studien mit eingeschränkter oder unklarer Vergleichbarkeit zu anderen Ergebnissen führt.

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.

Direkter Vergleich

Da keine direkte Evidenz für die vorliegende Fragestellung identifiziert werden konnte (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5), entfällt die Notwendigkeit von Subgruppenanalysen für den entsprechenden Abschnitt.

Indirekter Vergleich

Das Ziel von Subgruppenanalysen ist es mögliche Effektunterschiede der Wirkung des zu untersuchenden Arzneimittels auf verschiedene Patientengruppen aufzudecken. Unter einer Subgruppe werden dabei Teilpopulationen von Patienten verstanden, die eine spezifische Ausprägung eines Merkmals aufweisen.

In der Studie YKP3089C017 waren keine Subgruppenanalysen prädefiniert. Folgende Patientencharakteristika wurden post-hoc als mögliche Subgruppenmerkmale definiert:

- Alter: < 38 Jahre oder ≥ 38 Jahre
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Geographische Region: Europa oder andere
- Anzahl begleitender Antikonvulsiva: ≤ 2 oder > 2
- Anzahl vorangegangene Antikonvulsiva: < 3 oder ≥ 3
- Baseline-Anfallshäufigkeit

Es war geplant Subgruppenanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich mit denjenigen Subgruppen durchzuführen, bei denen in den Studien der zVT Informationen zu vergleichbaren Subgruppenschnitten berichtet waren. Dies war in keiner der Studien der Fall, so dass für den indirekten Vergleich keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 ist[12].

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). 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]

[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[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.

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 keine Studien identifiziert wurden, welche die klinischen Effekte von Cenobamat mit den Wirkstoffen der zVT direkt vergleichen, wurde für die Bewertung des Zusatznutzens ein indirekter Vergleich nach Bucher mit folgendem schematischem Grundaufbau vorgelegt [17]:

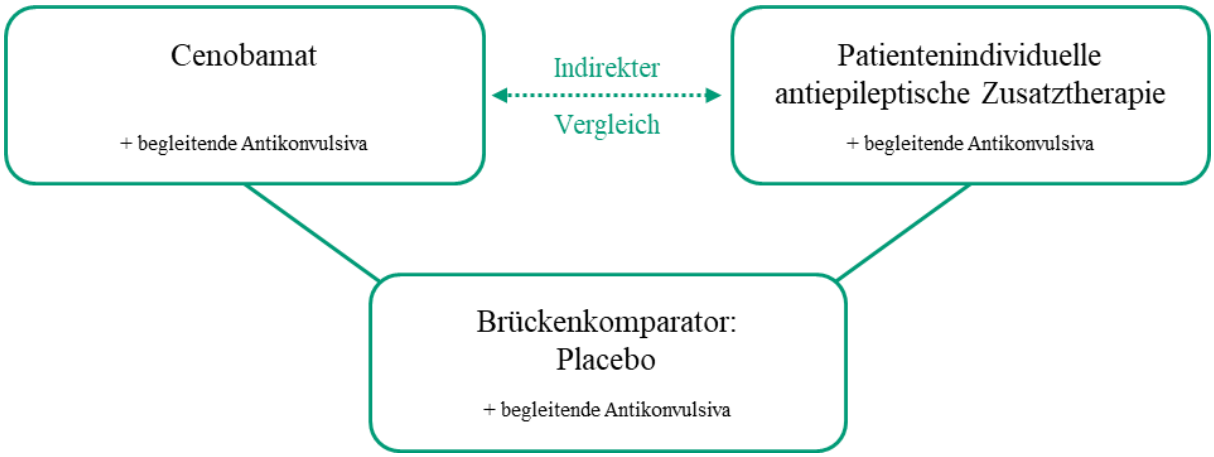


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des indirekten Vergleichs

Als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich diente Placebo; es wurden nur solche Studien berücksichtigt, in denen die Studienmedikation vor dem Hintergrund einer vergleichbaren antikonvulsiven Begleittherapie verglichen wurde (vgl. Abbildung 4-1).

Wesentliche Bestandteile der Durchführung eines indirekten Vergleichs sind, wie in der Dossiervorlage beschrieben,

- die Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien,
- die Prüfung der Homogenität direkter paarweiser Vergleiche und
- die Prüfung der Konsistenz von direkter und indirekter Evidenz.

Eine schematische Darstellung dieser im Folgenden als Eignungskriterien bezeichneten Kriterien findet sich in Abbildung 4-2. Die Prüfung der Eignungskriterien erfolgte durch zwei unabhängige Prüfer; abweichende Bewertungen wurden dokumentiert, diskutiert und konsentiert.

Nachfolgend an die Abbildung findet sich eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens zur Prüfung der Eignungskriterien.

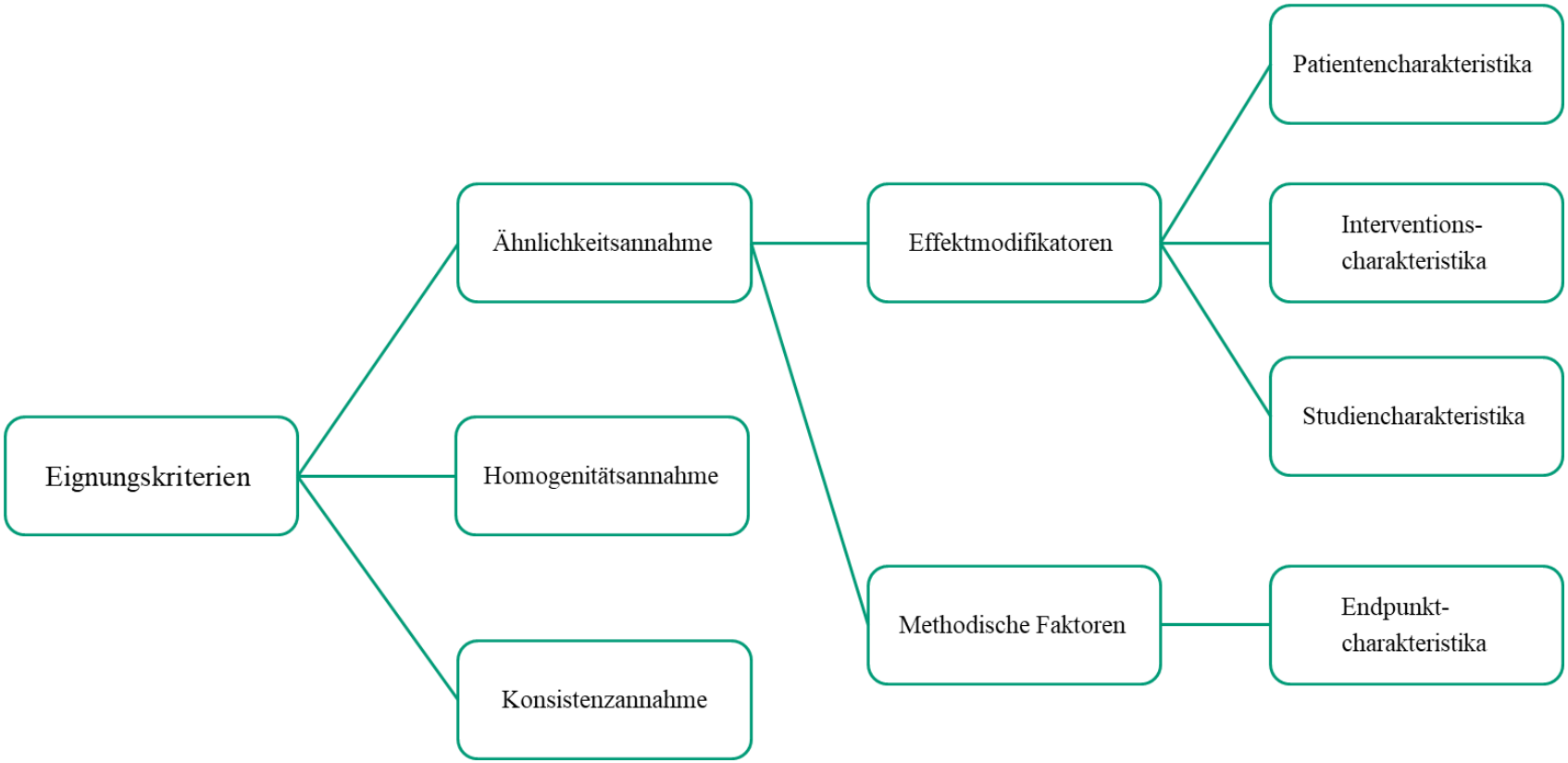


Abbildung 4-2: Eignungskriterien für die Bewertung einer ausreichenden Studienqualität der Studien mit Wirkstoffen der zVT im Vergleich zu YKP3089C017

Ähnlichkeitsannahme

Für die Prüfung der Ähnlichkeit der identifizierten Studien wurden Effektmodifikatoren (Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika) und methodische Faktoren (Endpunktcharakteristika) betrachtet und bewertet. Die Effektmodifikatoren und methodischen Faktoren umfassen die folgenden Bewertungskriterien:

Effektmodifikatoren

- *Studien- und Interventionscharakteristika:*
  - Die Studien sollten hinsichtlich Studiendesign und Dauer des Beobachtungszeitraums ausreichend vergleichbar sein.
  - Berücksichtigung etwaiger Unsicherheiten im Hinblick auf die empfohlene Anwendung der Wirkstoffe.
- *Patientencharakteristika:*
  - Die in den jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten sollten bezüglich ihrer Baseline-Werte in den folgenden Merkmalen vergleichbar sein:
    - Alter
    - Geschlecht
  - Die in den jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten sollten in ihrer Krankheitsschwere vergleichbar sein hinsichtlich
    - Form der Epilepsie (fokale Epilepsie),
    - Dauer der Epilepsie-Erkrankung,
    - Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn[16],
    - Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva, definiert als Antikonvulsiva, die vor Studienbeginn begonnen und nach dem Start der Studie weitergeführt wurden, und
    - Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva, definiert als Antikonvulsiva, die vor Studienbeginn begonnen und nach dem Start der Studie nicht weitergeführt wurden.

Methodische Faktoren

- *Endpunktcharakteristika*:
  - Die in den jeweiligen Studien erhobenen Endpunkte sollten vergleichbare Operationalisierungen aufweisen. Das heißt insbesondere, dass die

[16] Ggf. umgerechnet auf einen 28-Tage-Zeitraum, falls Baseline-Anfallshäufigkeit über anderen Zeitraum berichtet wurde.

Erhebung, die Erhebungsperioden und verwendeten statistischen Methoden vergleichbar sein sollten

Die Prüfung der Ähnlichkeit wurde für alle Studien durchgeführt, bei denen im Rahmen der Informationsbeschaffung alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt waren (vgl. Abschnitt 4.2.2). Je nach Ergebnis der Prüfung konnten die relevanten Studien hinsichtlich der einzelnen Faktoren einer von drei Kategorien zugeordnet werden:

1. Vergleichbare Studie: Die zu vergleichende Studie zeigte hinsichtlich des untersuchten Faktors eine hinreichende Übereinstimmung mit der Studie YKP3089C017 und ist demnach anhand der vorliegenden Informationen vergleichbar. Zudem bestehen keine Unsicherheiten, z. B. durch fehlende Informationen, die die Vergleichbarkeit einschränken könnten.
2. Potentiell vergleichbare Studie: Die zur Verfügung stehenden Informationen erlauben keine abschließende Bewertung der Vergleichbarkeit hinsichtlich des untersuchten Faktors, schließen die Vergleichbarkeit der untersuchten Studie aber auch nicht aus. Die Studie ist demnach potentiell mit YKP3089C017 vergleichbar.
3. Nicht vergleichbare Studie: Die zu vergleichende Studie zeigte hinsichtlich des untersuchten Faktors eine unzureichende Übereinstimmung mit der Studie YKP3089C017. Die Studie ist demnach anhand der vorliegenden Informationen mit YKP3089C017 nicht vergleichbar.

Die Prüfung der Ähnlichkeit erfolgte zunächst nach einem festgelegten schrittweisen Vorgehen und für jeden der Faktoren getrennt (vgl. Abbildung 4-3). Für einige der Faktoren mit komplexer Ausgangslage wurden zudem zusätzliche Algorithmen festgelegt, um eine möglichst genaue und objektive Prüfung zu ermöglichen. Diese sind nachfolgend an die Abbildung näher beschrieben.

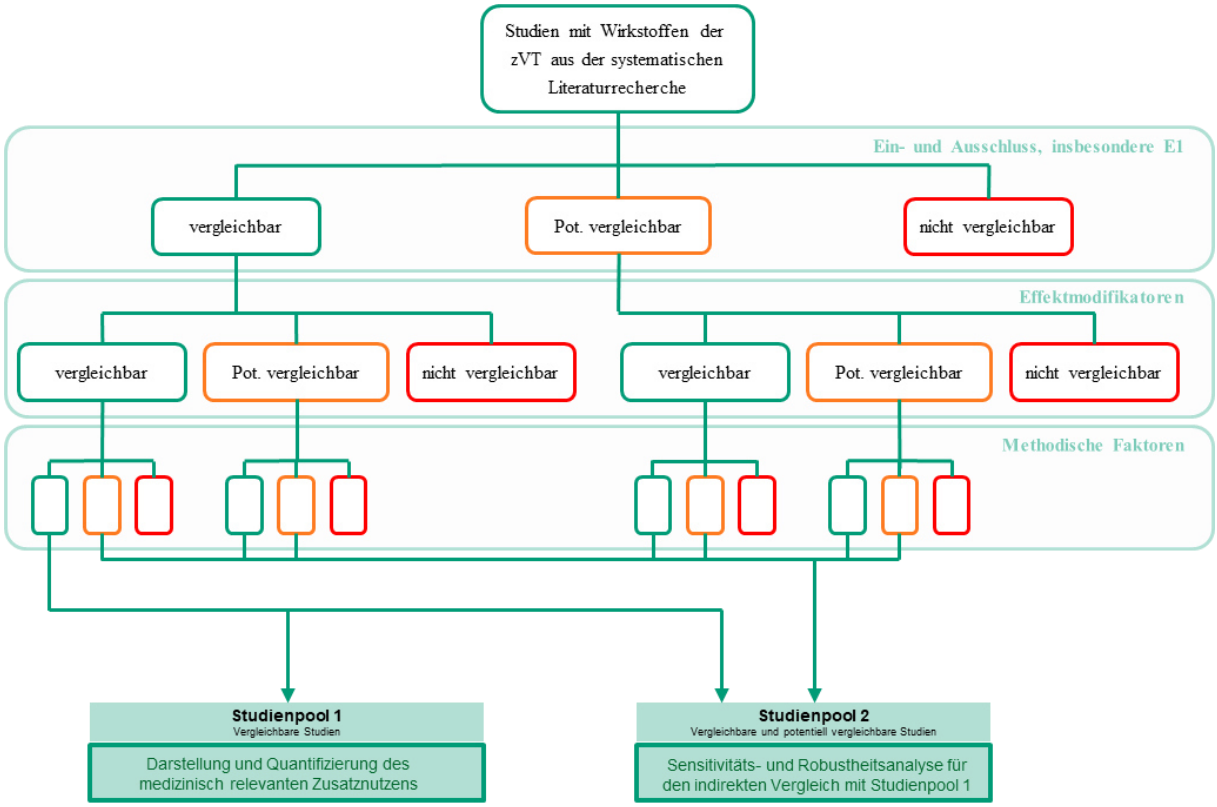


Abbildung 4-3: Schematischer Ablauf der Ähnlichkeitsprüfung für die Studien mit Wirkstoffen der zVT für den indirekten Vergleich
Farbliche Kodierung der Ergebnisse: Grün – vergleichbar; Orange – Potentiell vergleichbar; Rot – Nicht vergleichbar

Unsicherheiten durch fehlende Informationen zur Anzahl vorangegangener Antikonvulsiva

Cenobamat ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Epilepsie-Patienten, bei denen die Anfälle trotz **Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva** nicht ausreichend kontrolliert sind [2]. Aufgrund dessen war die Anzahl der Vortherapien ein Kriterium, dass während der Informationsbeschaffung zur Selektion relevanter Studien verwendet wurde (Ein- bzw. Ausschlusskriterium 1, vgl. Abschnitt 4.2.2).

Bei einigen, durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien, liegen die Informationen zur Vortherapie jedoch nicht in einer Weise vor, die eine eindeutige Aussage zur Erfüllung oder Nicht-Erfüllung des entsprechenden Selektionskriteriums ermöglichen. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, ohne die betroffenen Studien vollständig auszuschließen, wurden die Studien hinsichtlich Einschlusskriterium 1 analog zum übrigen Vorgehen bei der Prüfung der Ähnlichkeit in vergleichbare, potentiell vergleichbare und nicht vergleichbare (ausgeschlossene) Studien unterteilt.

Anhand dieses Kriteriums wurden Studien dann als vergleichbar angesehen, wenn entweder aus den Baseline-Werten klar hervorging, dass ≥ 80 % der Patienten in der Studie 2 oder mehr Antikonvulsiva als vorangegangene oder als begleitende Therapie erhalten hatten, oder wenn

aus den Einschlusskriterien der Studie klar hervorging, dass nur Patienten mit mindestens 2 Antikonvulsiva in ihrer Vorgeschichte eingeschlossen wurden (vgl. Abbildung 4-4).

Studien, bei denen aus den Baseline-Werten oder den Einschlusskriterien klar hervorging, dass die Patienten weniger als 2 Antikonvulsiva in ihrer Vorgeschichte hatten, wurden bereits bei der Informationsbeschaffung ausgeschlossen.

Alle übrigen Studien mit unklarer Informationslage zur Vortherapie wurden eingeschlossen, aber als potentiell vergleichbare Studien ausschließlich in Studienpool 2 berücksichtigt (zu den Studienpools siehe nachfolgender Abschnitt „Resultierende Studienpools“).

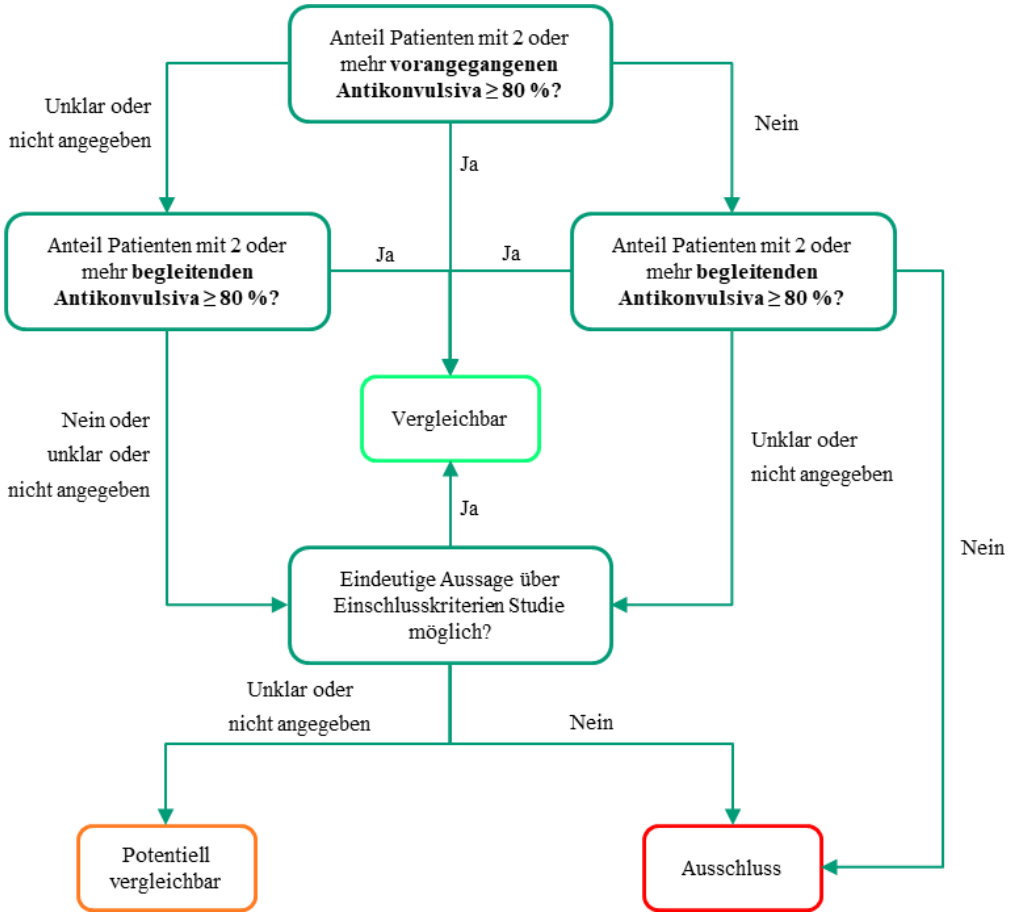


Abbildung 4-4: Entscheidungsbaum zur Bewertung von Studien hinsichtlich der vorangegangenen Therapie mit Antikonvulsiva (vgl. Selektionskriterium 1).
Sonderfall: sind in der Studie keine Informationen über sowohl begleitende als auch vorangegangene Antikonvulsiva in irgendeiner Form verfügbar, wird die Studie ausgeschlossen.

Unabhängig vom Vorgehen zum Umgang mit der Unsicherheit im Zusammenhang mit Selektionskriterium 1, wurde bei allen eingeschlossenen Studien zudem geprüft, ob sie

hinsichtlich Art und Anzahl der Vor- bzw. Begleittherapie mit Antikonvulsiva mit der Studie YKP3089C017 vergleichbar waren (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2.1.2).

Baseline-Anfallshäufigkeit

Die Anfallshäufigkeit zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung ist ein entscheidendes Kriterium zur Bestimmung der Krankheitsschwere von Epilepsie-Patienten. Derzeit sind jedoch keine wissenschaftlichen Untersuchungen bekannt, die eine Aussage dazu ermöglichen, ab welchem Unterschied der Baseline-Anfallshäufigkeiten zwei Studienpopulationen als nicht mehr ausreichend vergleichbar anzusehen sind.

Um für den indirekten Vergleich eine möglichst objektive Aussage zu diesem Faktor zu ermöglichen, wurden daher klinisch-tätige medizinische Experten befragt, inwiefern sie die als potentiell relevant identifizierten Vergleichsstudien der zVT in Bezug auf die Baseline-Anfallshäufigkeit der eingeschlossenen Patienten als vergleichbar zur Studie YKP3089C017 ansehen.

Hierzu wurden entsprechende Fragebögen an insgesamt 23 medizinische Experten versandt, von denen 14 Fragebögen beantwortet zurückgeschickt wurden. Die beantworteten Fragebögen sind in pseudonymisierter Form dem Dossier als Referenz beigelegt [35].

Die Fragebögen enthielten für jede der als potentiell relevant erachteten Studien eine Gegenüberstellung der Baseline-Anfallshäufigkeiten in dieser Studie – ggf. umgerechnet auf einen 28-Tage-Zeitraum – mit den Baseline-Anfallshäufigkeiten in Studie YKP3089C017. Für jede der dargestellten Studien sollten die medizinischen Experten die folgende Frage beantworten:

> „Die Patientenpopulationen der Studien C017 und [Studie] sind bezüglich der Krankheitsschwere gemessen an der Basis-Anfallshäufigkeit in 28 Tagen vor Studienbeginn
>
> - vergleichbar,
> - eingeschränkt vergleichbar,
> - nicht vergleichbar.“

Die Antworten der Experten zu jeder Frage wurden aufsummiert und es wurde anschließend nach dem folgendem Entscheidungsbaum bewertet, ob die jeweilige Studie vergleichbar, potentiell vergleichbar oder nicht vergleichbar war:

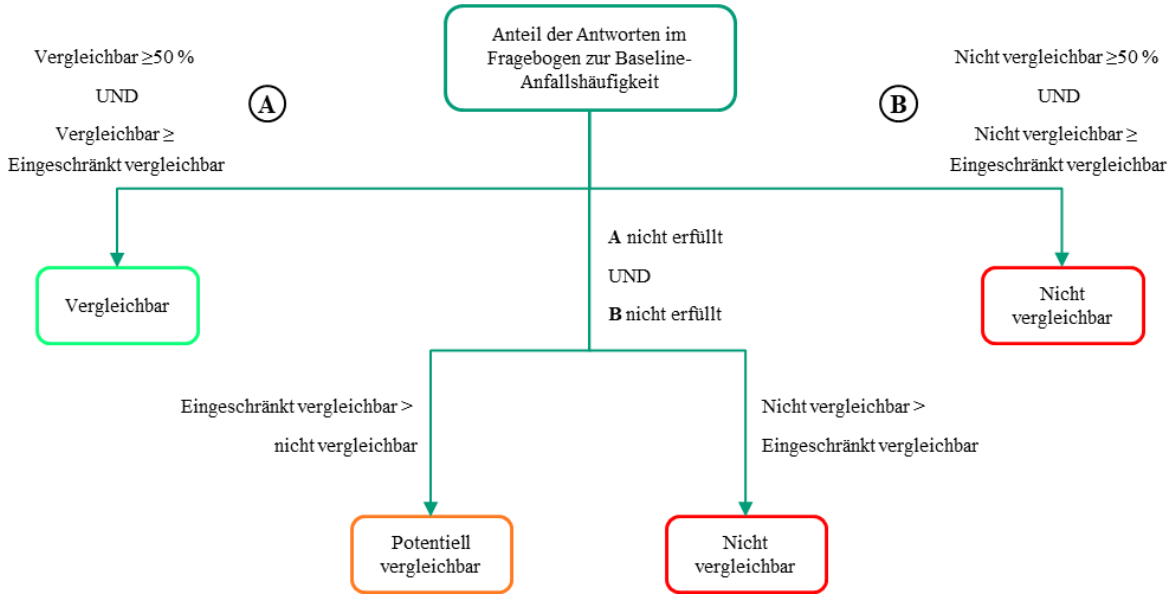


Abbildung 4-5: Entscheidungsbaum zur Bewertung der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Baseline-Anfallshäufigkeit (basierend auf Experten-Fragebögen [35])

Resultierende Studienpools

Als Ergebnis der Prüfung der Ähnlichkeit in den einzelnen Faktoren wurden die Studien schließlich den folgenden Studienpools zugerechnet:

- Studienpool 1: Enthält ausschließlich Studien, die hinsichtlich aller untersuchten Faktoren als vergleichbar angesehen wurden.
- Studienpool 2: Enthält alle Studien aus Studienpool 1 sowie zusätzlich alle Studien, bei denen einer oder mehrere der untersuchten Faktoren nur potentiell vergleichbar waren.

Studien, bei denen zumindest einer der untersuchten Faktoren als nicht vergleichbar bewertet wurde, wurden bei der Berechnung des indirekten Vergleichs nicht berücksichtigt und werden daher keinem der beiden Studienpools zugerechnet.

Aussagekraft der Studienpools

Die indirekten Vergleiche der jeweiligen Studienpools mit der Cenobamat-Studie YKP3089C017 liefern Ergebnisse unterschiedlicher Aussagesicherheit. Hierbei werden die Ergebnisse zur Beantwortung der Fragestellung wie folgt genutzt:

- Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Studienpool 1 haben die höchste Aussagesicherheit und werden demnach zur Ableitung des medizinisch relevanten Zusatznutzens für Cenobamat in der oben beschriebenen Fragestellung herangezogen.
- Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Studienpool 2 haben eine mäßige Aussagesicherheit und werden demnach für eine Sensitivitäts- und Robustheitsanalyse der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Studienpool 1 herangezogen.

Homogenitätsannahme

Sofern mindestens 2 Studien für eine Zusammenfassung mittels Meta-Analyse vorlagen, wurde die Homogenität für diesen Vergleich geprüft. Die Homogenitätsannahme war erfüllt, wenn die Effektschätzung keine signifikante Heterogenität aufweist (vgl. Abschnitt 4.2.5.3). Falls Heterogenität vorlag, wurde durch gezielten, schrittweisen Ausschluss von Studien versucht die Heterogenität zu verringern und einen homogenen Studienpool zu erreichen.

Konsistenzannahme

Liegen in einem Evidenznetzwerk gleichzeitig direkte und indirekte Evidenz für einen Vergleich vor, ist es erforderlich die Konsistenz der Ergebnisse aus beiden Herangehensweisen zu prüfen.

Im vorliegenden Fall konnte keine direkt vergleichende Evidenz identifiziert werden. Die Prüfung der Konsistenzannahme war daher nicht notwendig.

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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – direkter Vergleich

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
YKP3089 C013 (C013)	Ja	Nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn (erster Patient, erste Visite): 06.07.2011 Studienende (letzter Patient, letzte Visite): 15.06.2013	Arm A: Cenobamat 200 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Placebo: Placebo + antiepileptische Basistherapie
YKP3089 C017 (C017)	Ja	Nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn (erster Patient, erste Visite): 31.07.2013 Studienende (letzter Patient, letzte Visite): 22.06.2015	Arm A: Cenobamat 100 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm B: Cenobamat 200 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm C: Cenobamat 400 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Placebo: Placebo + antiepileptische Basistherapie
YKP3089 C035 (C035)	Nein	Nein[1]	Noch nicht rekrutierend	Voraussichtlicher Studienbeginn: 02.2021 Voraussichtliches primäres Studienende: 09.2023	Arm A: Cenobamat 100 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm B: Cenobamat 200 mg (YKP3089) +

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Voraussichtliches Studienende: 09.2024	antiepileptische Basistherapie, Arm C: Cenobamat 400 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Placebo: Placebo + antiepileptische Basistherapie
[1]Arvelle (Zulassungsinhaber von Cenobamat) hat mit SK Biopharmaceuticals eine Lizenzvereinbarung zur Entwicklung und zum Vertrieb von Cenobamat in Europa geschlossen [36]. Sponsor der Studie ist SK Life Science Inc.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Stand der Informationen ist 07.04.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – direkter Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C013	A6 (Studiendauer): Erhaltungsphase kürzer als 12 Wochen
C017	A3 (Komparator): Vergleich mit Placebo
C035	A7 (Publikationstyp): Studie läuft noch; aktuell wurden noch keine Patienten in die Studie rekrutiert; es sind noch keine Ergebnisse vorhanden

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.

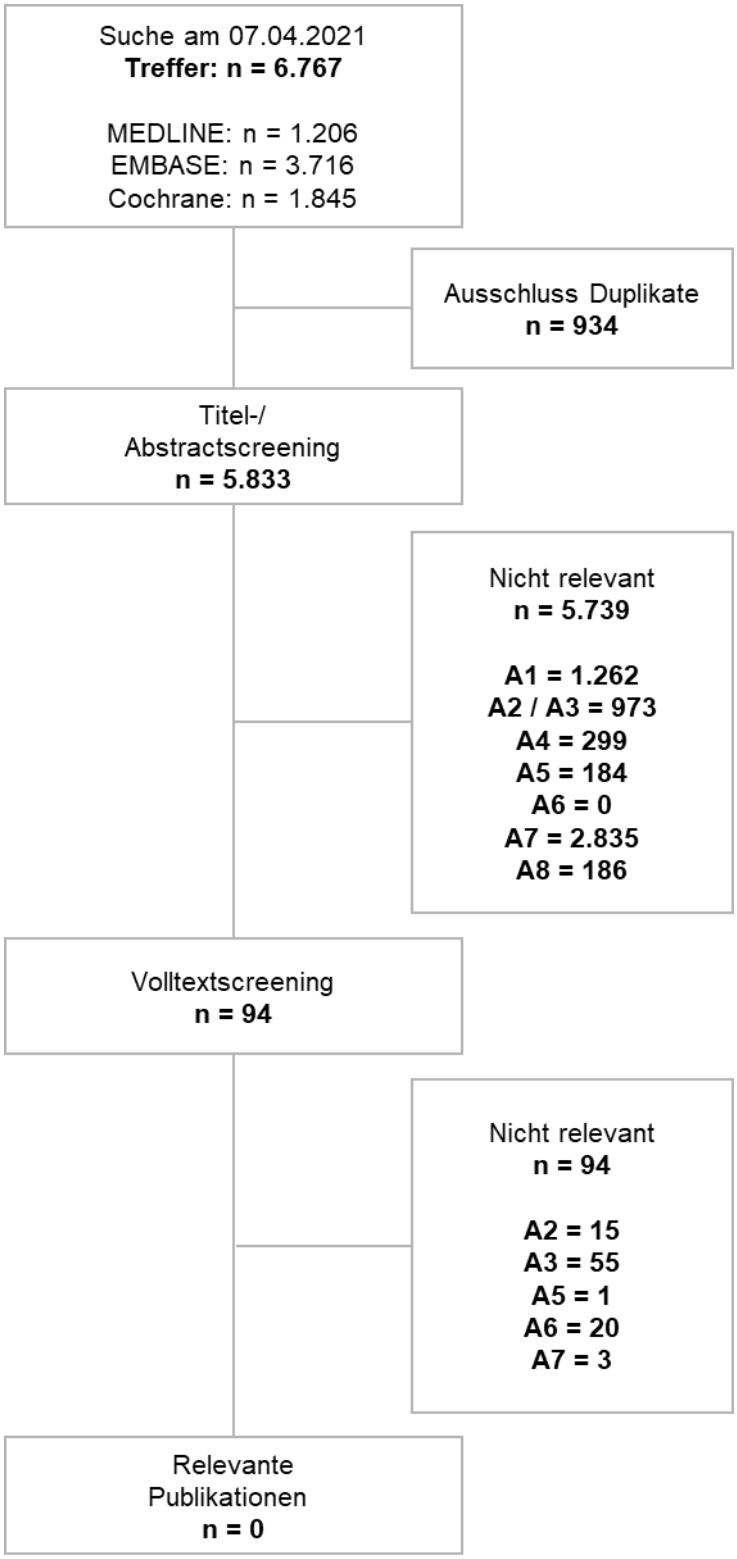


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für den direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat und einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie als zVT

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich

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 relevante Studie identifiziert (vgl. Anhang 4-D).				
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 4-8 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.

Stand der Information: 08.04.2021.

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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich

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 / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Keine relevanten Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Stand der Information: 08.04.2021

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich

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])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
Keine relevante Studie identifiziert.						

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.

Die Informationsbeschaffung für Modul 4 ergab keine direkt vergleichenden Studien zwischen Cenobamat und der zVT. Es konnten auch grundsätzlich keine RCTs identifiziert werden, bei denen sämtliche Wirkstoffe der zVT im Sinne einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie in einer Studie untersucht wurden.

Für eine möglichst umfassende Aussage zum Zusatznutzen wurde daher ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, in den auf Seiten der zVT eine meta-analytische Zusammenfassung aller vergleichbaren Studien mit mindestens einem der oben genannten Wirkstoffe einging (vgl. Abschnitt 4.3.2.1).

Unter den gegebenen Umständen handelt sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

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.

Tabelle 4-11: 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**
Keine relevante Studie identifiziert.						

Tabelle 4-12: 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.***
Keine relevante Studie identifiziert.			

Tabelle 4-13: 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***
Keine relevante Studie identifiziert.				

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 4-14: 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			
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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-17: 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
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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
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 4-7: 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. [17]

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.

[16] unbesetzt

- 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.

- 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 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmodifikator-a>**	**<Effektmodifikator-b>**	**<Effektmodifikator-c>**	**<Effektmodifikator-d>**
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmodifikator-a>**	**<Effektmodifikator-b>**	**<Effektmodifikator-c>**	**<Effektmodifikator-d>**
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
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*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-21: Indirekter Vergleich – Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
YKP3089 C013 (C013)	Ja	Nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn (erster Patient, erste Visite): 06.07.2011 Studienende (letzter Patient, letzte Visite): 15.06.2013	Arm A: Cenobamat 200 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Placebo: Placebo + antiepileptische Basistherapie
YKP3089 C017 (C017)	Ja	Nein[1]	abgeschlossen	Studienbeginn (erster Patient, erste Visite): 31.07.2013 Studienende (letzter Patient, letzte Visite): 22.06.2015	Arm A: Cenobamat 100 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm B: Cenobamat 200 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm C: Cenobamat 400 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Placebo: Placebo + antiepileptische Basistherapie
YKP3089 C035 (C035)	Nein	Nein[1]	Noch nicht rekrutierend	Voraussichtlicher Studienbeginn: 02.2021 Voraussichtliches primäres Studienende: 09.2023 Voraussichtliches Studienende: 09.2024	Arm A: Cenobamat 100 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm B: Cenobamat 200 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Arm C: Cenobamat 400 mg (YKP3089) + antiepileptische Basistherapie, Placebo: Placebo + antiepileptische Basistherapie

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
[1]Arvelle (Zulassungsinhaber von Cenobamat) hat mit SK Biopharmaceuticals eine Lizenzvereinbarung zur Entwicklung und zum Vertrieb von Cenobamat in Europa geschlossen [36]. Sponsor der Studie ist SK Life Science Inc.					

Stand der Informationen in Tabelle 4-21: 07.04.2021.

Ausgeschlossene Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-22: Indirekter Vergleich – Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C013	A6 (Studiendauer): Erhaltungsphase kürzer als 12 Wochen
C035	A7 (Publikationstyp): Studie läuft noch; aktuell wurden noch keine Patienten in die Studie rekrutiert; es sind noch keine Ergebnisse vorhanden

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

Abbildung 4-8: Indirekter Vergleich – Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

Insgesamt konnten über die bibliografische Literaturrecherche nach Ausschluss von Duplikaten und dem Screening von Titel und Abstract **94 potentiell relevante Publikationen** zu Studien für den indirekten Vergleich identifiziert werden. Durch das Volltextscreening konnten weitere 39 Studien ausgeschlossen werden.

Damit konnten insgesamt **55 relevante Publikationen** identifiziert werden, **1** für Studien zu **Cenobamat** und **54** Studien mit der **zVT**.

Cenobamat

Tabelle 4-23: Indirekter Vergleich – Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat und dem Brückenkomparator Placebo und antiepileptischer Basistherapie

Cenobamat
Krauss et al. 2020 YKP3089C017 NCT01866111

Bei der 1 durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studie handelt es sich um die Phase-2-Studie YKP3089C017, die Cenobamat mit dem Brückenkomparator Placebo und antiepileptischer Basistherapie vergleicht (vgl. Abbildung 4-8 und Tabelle 4-23).

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

In der folgenden Tabelle 4-24 sind die insgesamt 54 Publikationen zu Studien aufgelistet, die durch die bibliografische Literaturrecherche für Wirkstoffe der zVT identifiziert werden konnten (vgl. Abbildung 4-8). Hierbei ist zu beachten, dass die Publikation Meador et al. 2003 Daten sowohl zu Topiramat als auch zu Valproinsäure enthält, während die Publikation Baulac et al. 2010 Daten zu Lamotrigin und Pregabalin enthält.

Tabelle 4-24: Indirekter Vergleich – Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche mit den Antikonvulsiva der zVT und dem Brückenkomparator Placebo und antiepileptischer Basistherapie

Brivaracetam		
Kwan et al. 2014 1254 NCT00504881		

Eslicarbazepin		
Elger et al. 2009 301 NCT00957684	Ben-Menachem et al. 2010 302 NCT00957047	Gil-Nagel et al. 2009 303 NCT00957372
Sperling et al. 2015 304 NCT00988429		
Gabapentin		
Yamauchi et al. 2006	Sivenius et al. 1991	Leach et al. 1997
The UK Gabapentin Study Group 1990	The US Gabapentin Study Group 1993	
Lacosamid		
Hong et al. 2006 0008 NCT01710657	Ben-Menachem et al. 2007 0667	Chung et al. 2010 0754 NCT00136019
Halasz et al. 2009 0755 NCT00220415		
Lamotrigin		
Baulac et al. 2010 A008112	Naritoku et al. 2007	Binnie et al. 1989
Messenheimer et al.1994	Sander et al. 1990	Matsuo et al. 1993 The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group
Levetiracetam		
Tsai et al. 2009	Inoue et al. 2015 N01221 NCT00280696	Betts et al. 2000
Cerghino et al. 2000 N132	Xiao et al. 2009	Shorvon et al. 2000
Ben-Menachem et al. 2000	Peltol et al. 2009 N01235 NCT00368069	Boon et al. 2002
UCB Pharma GmbH 2008 N165	Wu et al. 2009 N01102	Zhou et al. 2008
Oxcarbazepin		
Barcs et al. 2000 OT/PE 1	Supernus Pharmaceuticals 2014 PROSPER	

Perampanel		
Krauss et al. 2012a 208 NCT00416195	French et al. 2012 304 NCT00699972	French et al. 2013 305 NCT00699582
Krauss et al. 2012b 306 NCT00700310	Nishida et al. 2018 335 NCT01618695	
Pregabalin		
Baulac et al. 2010 A008112	Pfizer 2005 A0081079 NCT00141258	French et al. 2014 A0081194 NCT01262677
Elger et al. 2005 1008-157		
Topiramat		
Zhang et al. 2011	Meador et al. 2003	Faught et al. 1996
Valproinsäure		
Gram et al. 1977	Meador et al. 2003	Crawford et al. 1986
Iivanainen et al. 1990	Wilmore et al. 1996 88-194	
Zonisamid		
Sackellares et al. 2004	Faught et al. 2011 922	Brodie et al. 2005
Lu et al. 2011	Brodie et al. 2004	

In der oben stehenden Tabelle 4-24 sind die insgesamt 56 Publikationen zu Studien aufgelistet, die durch die bibliografische Literaturrecherche für Wirkstoffe der zVT identifiziert werden konnten (vgl. Abbildung 4-8).

Die Publikationen zu potentiell relevanten Studien teilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Wirkstoffe auf:

- 1 Studie für Brivaracetam
- 4 Studien für Eslicarbazepin
- 5 Studien für Gabapentin
- 4 Studien für Lacosamid
- 6 Studien für Lamotrigin

- 12 Studien für Levetiracetam
- 2 Studien für Oxcarbazepin
- 5 Studien für Perampanel
- 4 Studien für Pregabalin
- 3 Studien für Topiramat
- 5 Studien für Valproinsäure
- 5 Studien für Zonisamid

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Durch die Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken konnten insgesamt **6.369 potentiell relevante Studien** für den indirekten Vergleich identifiziert werden. Nach Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Selektionskriterien verblieben 23 relevante Studien, **1** mit **Cenobamat** (Tabelle 4-25) und **22** mit **Wirkstoffen der zVT** (Tabelle 4-26).

Stand der Information: 08.04.2021

Cenobamat

Tabelle 4-25: Indirekter Vergleich – Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat

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)**
C017	Clinicaltrials.gov: NCT01866111 [37] ICTRP WHO: NCT01866111 [38] EU Clinical Trials Register: 2013-001858-10 [39]	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.				

Insgesamt konnten über die Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken **1** für den indirekten Vergleich **potentiell relevante Studien** mit **Cenobamat** identifiziert werden. Es handelt sich dabei um die Zulassungsstudie YKP3089C017.

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Tabelle 4-26: Indirekter Vergleich – Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit den zVT-Antikonvulsiva

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)
Brivaracetam				
Kwan et al. 2014 1254	Clinicaltrials.gov: NCT00504881 [40] ICTRP WHO: EUCTR2006-006346-34-BE [41] EU Clinical Trials Register: 2006-006346-34 [42]	nein	ja	abgeschlossen
Eslicarbazepin				
Elger et al. 2009 301	Clinicaltrials.gov: NCT00957684 [43] ICTRP WHO: NCT00957684 [44] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
Ben-Menachem et al. 2010 302	Clinicaltrials.gov: NCT00957047 [45] ICTRP WHO: NCT00957047 [46] EU Clinical Trials Register: 2004-000483-27 [47]	nein	ja	abgeschlossen
Gil-Nagel et al. 2009 303	Clinicaltrials.gov: NCT00957372 [48] ICTRP WHO: NCT00957372 [49] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
Sperling et al. 2015 304	Clinicaltrials.gov: NCT00988429 [50] ICTRP WHO: EUCTR2008-002455-25-FR [51] EU Clinical Trials Register: 2008-002455-25 [52]	nein	ja	abgeschlossen
Gabapentin				
Keine Studien in Studienregistern identifiziert				

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)
Lacosamid				
Hong et al. 2006 0008	Clinicaltrials.gov: NCT01710657 [53] ICTRP WHO: NCT01710657 [54] EU Clinical Trials Register: 2014-003622-41 [55]	nein	ja	abgeschlossen
Chung et al. 2010 0754	Clinicaltrials.gov: NCT00136019 [56] ICTRP WHO: NCT00136019 [57] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
Halasz et al. 2009 0755	Clinicaltrials.gov: NCT00220415 [58] ICTRP WHO: EUCTR2004-000290-58-ES [59] EU Clinical Trials Register: 2004-000290-58 [60]	nein	ja	abgeschlossen
Lamotrigin				
Naritoku et al. 2007	Clinicaltrials.gov: NCT00113165 [61] ICTRP WHO: NCT00113165 [62] EU Clinical Trials Register: 2004-004342-41 [63]	nein	ja	abgeschlossen
Levetiracetam				
Inoue et al. 2015 N01221	Clinicaltrials.gov: NCT00280696 [64] ICTRP WHO: NCT00280696 [65] EU Clinical Trials Register: 2014-004333-57 [66]	nein	ja	abgeschlossen
Peltol et al. 2009 N01235	Clinicaltrials.gov: NCT00368069 [67] ICTRP WHO: NCT00368069 [68] EU Clinical Trials Register:	nein	ja	abgeschlossen

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)
	2006-000987-10 [69]			
UCB Pharma GmbH 2008 N165	Clinicaltrials.gov: NCT00600509 [70] ICTRP WHO: NCT00600509 [71] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
Wu et al. 2009 N01102	Clinicaltrials.gov: NCT00152373 [72] ICTRP WHO: NCT00152373 [73] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
Oxcarbazepin				
French et al. 2014 PROSPER	Clinicaltrials.gov: NCT00772603 [74] ICTRP WHO: NCT00772603 [75] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
Perampanel				
Krauss et al. 2012a 208	Clinicaltrials.gov: NCT00416195 [76] ICTRP WHO: EUCTR2006-003702-26-LV [77] EU Clinical Trials Register: 2006-003702-26 [78]	nein	ja	abgeschlossen
French et al. 2012 304	Clinicaltrials.gov: NCT00699972 [79] ICTRP WHO: NCT00699972 [80] EU Clinical Trials Register: 2007-006191-11 [81]	nein	ja	abgeschlossen

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)
French et al. 2013 305	Clinicaltrials.gov: NCT00699582 [82] ICTRP WHO: EUCTR2007-006168-31-AT [83] EU Clinical Trials Register: 2007-006168-31 [84]	nein	ja	abgeschlossen
Krauss et al. 2012b 306	Clinicaltrials.gov: NCT00700310 [85] ICTRP WHO: EUCTR2007-006169-33-ES [86] EU Clinical Trials Register: 2007-006169-33 [87]	nein	ja	abgeschlossen
Nishida et al. 2018 335	Clinicaltrials.gov: NCT01618695 [88] ICTRP WHO: NCT01618695 [89] EU Clinical Trials Register: 2020-002109-24 [90]	nein	ja	abgeschlossen
Pregabalin				
Viatris Inc. 2021 A0081079	Clinicaltrials.gov: NCT00141258 [91] ICTRP WHO: NCT00141258 [92] EU Clinical Trials Register: nicht enthalten	nein	ja	abgeschlossen
French et al. 2014 A0081194	Clinicaltrials.gov: NCT01262677 [93] ICTRP WHO: EUCTR2010-019035-35-CZ [94] EU Clinical Trials Register 2010-019035-35 [95]	nein	ja	abgeschlossen
Topiramat				
Faught et al. 1996	Clinicaltrials.gov: NCT00236730 [96] ICTRP WHO: NCT00236730 [97]	nein	ja	abgeschlossen

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)
	EU Clinical Trials Register: nicht enthalten			
Valproinsäure				
Keine Studien in Studienregistern identifiziert				
Zonisamid				
Keine Studien in Studienregistern identifiziert				
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.				

Insgesamt konnten über die Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken **22** für den indirekten Vergleich **potentiell relevante Studien** mit **Wirkstoffen der zVT** identifiziert werden. Im Einzelnen wurden

- 1 Studie für Brivaracetam,
- 4 Studien für Eslicarbazepin,
- 3 Studien für Lacosamid,
- 1 Studie für Lamotrigin,
- 4 Studien für Levetiracetam,
- 1 Studie für Oxcarbazepin,
- 5 Studien für Perampanel,
- 2 Studien für Pregabalin und
- 1 Studie für Topiramat identifiziert.

Für die Antikonvulsiva Gabapentin, Valproinsäure und Zonisamid konnten in den Studienregistern keine Studien identifiziert werden.

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

Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA konnten für Cenobamat für die zuvor identifizierten Studien keine weiteren Informationen identifiziert werden (Tabelle 4-27). Für die Wirkstoffe der zVT konnten zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen für verschiedene Studien in den Dokumenten zur Nutzenbewertung von Perampanel (D-036 und D-106) und Brivaracetam (D-208) identifiziert werden (Tabelle 4-28).

Stand der Information: 08.04.2021

Cenobamat

Tabelle 4-27: Indirekter Vergleich – 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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Studien mit Cenobamat ergab für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Treffer. Dieses Ergebnis wurde erwartet, da Cenobamat bislang vom G-BA nicht nutzenbewertet wurde.

Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Tabelle 4-28: Indirekter Vergleich – Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit den Antikonvulsiva der zVT

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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Brivaracetam				
Kwan et al. 2014 1254	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre) (D-208) [24]	nein	ja	ja
Eslicarbazepin				
Elger et al. 2009 301	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre) (D 208) [24]	nein	ja	ja
Ben-Menachem et al. 2010 302		nein	ja	ja

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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Gil-Nagel et al. 2009 303		nein	ja	ja
Sperling et al. 2015 304		nein	ja	ja
Lacosamid				
Hong et al. 2006 0008	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam (Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre) (D-208) [24]	nein	ja	ja
Ben-Menachem et al. 2007 667		nein	ja	nein
Chung et al. 2010 0754		nein	ja	ja
Halasz et al. 2009 0755		nein	ja	ja
Perampanel				
Krauss et al. 2012a 208	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (D-036) [98] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Erneute Nutzenbewertung: Epilepsie, fokale Anfälle, ≥ 12 Jahre) (D-106) [25]	nein	ja	ja
French et al. 2012 304		nein	ja	ja
French et al. 2013 305		nein	ja	ja
Krauss et al. 2012b 306		nein	ja	ja

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/ Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nishida et al. 2018 335		nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA konnten die Nutzenbewertungsverfahren zu Perampanel und Brivaracetam identifiziert werden. Bei diesen Verfahren bestehen gewisse Überschneidungen zum Anwendungsgebiet von Cenobamat. Zudem sind in den Dokumenten dieser Verfahren zusätzliche Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen zuvor identifizierter relevanter Studien enthalten (siehe Tabelle 4-28).

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit Wirkstoffen der zVT

Tabelle 4-29: Indirekter Vergleich – Resultierender Studienpool

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel						
Cenobamat						
C017	ja	nein	ja	ja [99]	ja [38, 39]	ja [100]
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Brivaracetam						
1254	nein	nein	ja	nein	ja [40-42]	ja [24, 101]
Eslicarbazepin						
301	nein	nein	ja	nein	ja [43, 44]	ja [24, 102]
302	nein	nein	ja	nein	ja [45-47]	ja [24, 103]
303	nein	nein	ja	nein	ja [48, 49]	ja [24, 104]
304	nein	nein	ja	nein	ja [50-52]	ja [24, 105]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Gabapentin						
Yamauchi	nein	nein	ja	nein	nein	ja [106]
Sivenius	nein	nein	ja	nein	nein	ja [107]
Leach	nein	nein	ja	nein	nein	ja [108]
The UK Gabapentin Study Group	nein	nein	ja	nein	nein	ja [109]
The US Gabapentin Study Group	nein	nein	ja	nein	nein	ja [110]
Lacosamid						
0008	nein	nein	ja	nein	ja [53-55]	ja [24, 111]
0667	nein	nein	ja	nein	nein	ja [24, 112]
0754	nein	nein	ja	nein	ja [56, 57]	ja [24, 113]
0755	nein	nein	ja	nein	ja [58-60]	ja [24, 114]
Lamotrigin						
A008112	nein	nein	ja	nein	nein	ja [115]
Naritoku	nein	nein	ja	nein	ja [61, 62] [63]	ja [116]
Binnie	nein	nein	ja	nein	nein	ja [117]
Messen-heimer	nein	nein	ja	nein	nein	ja [118]
Sander	nein	nein	ja	nein	nein	ja [119]
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	nein	nein	ja	nein	nein	ja [120]
Levetiracetam						
Tsai	nein	nein	ja	nein	nein	ja [121]
N01221	nein	nein	ja	nein	ja [64-66]	ja [122]
Betts	nein	nein	ja	nein	nein	ja [123]
N132	nein	nein	ja	nein	nein	ja [124]
Xiao	nein	nein	ja	nein	nein	ja [125]
Shorvon	nein	nein	ja	nein	nein	ja [126]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Ben-Menachem	nein	nein	ja	nein	nein	ja [127]
N01235	nein	nein	ja	nein	ja [67-69]	ja [128]
Boon	nein	nein	ja	nein	nein	ja [129]
N165	nein	nein	ja	nein	ja [70, 71]	ja [130]
N01102	nein	nein	ja	nein	ja [72, 73]	ja [131]
Zhou	nein	nein	ja	nein	nein	ja [132]
Oxcarbazepin						
OT/PE 1	nein	nein	ja	nein	nein	ja [133]
PROSPER	nein	nein	ja	nein	ja [74, 75]	ja [134]
Perampanel						
208	nein	nein	ja	nein	ja [76-78]	ja [25, 98, 135]
304	nein	nein	ja	nein	ja [79-81]	ja [25, 98, 136]
305	nein	nein	ja	nein	ja [82-84]	ja [25, 98, 137]
306	nein	nein	ja	nein	ja [85-87]	ja [25, 98, 138]
335	nein	nein	ja	nein	ja [88-90]	ja [139]
Pregabalin						
A008112	nein	nein	ja	nein	nein	ja [115]
A0081079	nein	nein	ja	nein	ja [91, 92]	nein
A0081194	nein	nein	ja	nein	ja [93-95]	ja [140]
1008-157	nein	nein	ja	nein	nein	ja [141]
Topiramat						
Zhang	nein	nein	ja	nein	nein	ja [142]
Meador	nein	nein	ja	nein	nein	ja [143]
Faught	nein	nein	ja	nein	ja [96, 97]	ja [144]
Valproinsäure						
Gram	nein	nein	ja	nein	nein	ja [145]
Meador	nein	nein	ja	nein	nein	ja [143]
Crawford	nein	nein	ja	nein	nein	ja [146]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Iivanainen	nein	nein	ja	nein	nein	ja [147]
88-194	nein	nein	ja	nein	nein	ja [148]
Zonisamid						
Sackellares	nein	nein	ja	nein	nein	ja [149]
922	nein	nein	ja	nein	nein	ja [150]
Brodie1	nein	nein	ja	nein	nein	ja [151]
Brodie2	nein	nein	ja	nein	nein	ja [152]
Lu	nein	nein	ja	nein	nein	ja [153]

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.

Durch die Informationsbeschaffung entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnten insgesamt **57 für den indirekten Vergleich potentiell relevante Studien** identifiziert werden, die entweder Cenobamat (1 Studie) oder mindestens einen Wirkstoff der zVT (56 Studien) als adjunktive Behandlung fokaler Anfälle bei erwachsenen Epilepsie-Patienten im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo untersucht hatten (siehe Tabelle 4-29).

Bezüglich der zVT verteilen sich die potentiell relevanten Studien folgendermaßen auf die einzelnen Wirkstoffe:

- 1 Studie für Brivaracetam
- 4 Studien für Eslicarbazepin
- 5 Studien für Gabapentin
- 4 Studien für Lacosamid
- 6 Studien für Lamotrigin
- 12 Studien für Levetiracetam
- 2 Studien für Oxcarbazepin

- 5 Studien für Perampanel
- 4 Studien für Pregabalin
- 3 Studien für Topiramat
- 5 Studien für Valproinsäure
- 5 Studien für Zonisamid

Die so identifizierten Studien werden im Folgenden zunächst anhand der in Abschnitt 4.2.5.6 definierten Prüfkriterien auf ihre Eignung für den indirekten Vergleich im Hinblick auf die Ähnlichkeit von Effektmodifikatoren und methodischen Faktoren analysiert und bewertet.

Die Prüfung der Homogenitätsannahme erfolgt anschließend für jeden Endpunkt getrennt im Abschnitt 4.3.2.1.3.

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.***

Tabelle 4-30: Indirekter Vergleich – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Zu bewertendes Arzneimittel						
Cenobamat						
C017	Multicenter, quadruple-blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, internationale Phase-2-Studie	Patientenpopulation: Erwachsene Epilepsie Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen klassifiziert nach Richtlinien der ILAE, Anfälle trotz vorangegangener Behandlung mit ≥ 1 Antikonvulsivum innerhalb der letzten 2 Jahre, Während der Baseline-Phase mindestens 8 fokale Anfälle erlitten ohne anfallsfreies Intervall von > 25 Tagen, Patienten sind derzeit auf Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 3 Antikonvulsiva	Interventionen: Cenobamat 100 mg/d (n=108) Cenobamat 200 mg/d (n=110) Cenobamat 400 mg/d (n=111) Kontrolle: Placebo (n=108)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen (Visite 1 – 3) Titrationsphase: 6 Wochen (Visite 4-6) Erhaltungsphase: 12 Wochen (Visite 7 – 9) Follow-Up und Übergang in Open-Label-Extension: 5 Wochen (Visite 9 -10)	Studienzentren: 107 Studienzentren in 16 Ländern (USA, Großbritannien, Deutschland, Frankreich, Australien, Korea, Spanien, Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Israel, Polen, Rumänien, Serbien, Thailand, Ukraine) Studiendauer: 07/2013 – 06/2015	Primäre Endpunkte: *United States and Rest of the World:* - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit zur der Baselinephase aller Anfälle (durchschnittliche Anfallsrate per 28 Tage, alle Anfallssubtypen) *Countries of Europe, Australia, New Zealand and South Africa:* - ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase während der Erhaltungsphase (alle Anfallssubtypen) Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 75 %/≥ 90 Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase (alle Anfallssubtypen) - 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase (Anfallsfreiheit, alle Anfallssubtypen) - Prozentuale Änderung der Anfallsrate der Anfallssubtypen Typ B, Typ C, Typ D (durchschnittliche Anfallsrate per 28 Tage)

						- Anfallshäufigkeit über die Zeit während der doppel-blinden Studienphase (alle Anfallssubtypen) - Änderungen der Lebensqualität gemäß QOLIE-31-P zur Baselinephase - Unerwünschte Ereignisse
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Brivaracetam						
1254	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, flexible Dosis	Patientenpopulation: Epilepsiepatienten (≥16–70 Jahre) mit fokalen oder generalisierten Anfällen	Interventionen: Brivaracetam (Startdosis 20 mg/Tag; Auftitration bis 150 mg/Tag möglich) (n=359) Kontrolle: Placebo (n=121)	Behandlungsdauer: Baseline: 4 Wochen Dosisfindungs-phase: 8 Wochen; Erhaltungsphase: 8 Wochen; anschließend entweder bis zu 3 Wochen Abtitrations- sowie 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder Übertritt in offene unkontrollierte Langzeitstudien N01125/N01199	Studienzentren: Europa (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Italien, Norwegen, Russland, Schweden, Ukraine), Hong Kong, Südkorea, Indien, Singapur, Taiwan, Südafrika 10/2007–12/2008	Primärer Endpunkt: Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler Anfälle während der 16-wöchigen Behandlungsphase (und der 8-wöchigen Erhaltungsphase) Weitere patientenrelevante Endpunkte: - 50%-Responder-Rate bei fokalen bzw. generalisierten Anfällen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase (wöchentliche Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50%) - Wöchentliche Anfallsfrequenz aller Anfallstypen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallsfrequenz fokaler bzw. generalisierter Anfälle während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Kategorisiertes Ansprechen bei fokalen bzw. generalisierten Anfällen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase (prozentuale Reduktion <-25%, -25% – <25%, 25%

						– <50%, 50% – <75%, 75% – <100% und 100%) - Anteil Anfallsfreiheit (alle Typen) während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Reduktion der Anfallsfrequenz (Typ IC/I) im Verhältnis von Baseline zu Behandlungsphase - Zeit bis zum nten fokalen bzw. generalisierten Anfall (n=1, 5 und 10) während der Behandlungsphase - Wöchentliche Anzahl der Tage mit generalisierten Anfällen, allen Anfallstypen bzw. jeden Anfallssubtypen während der Behandlungsphase und der Erhaltungsphase - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - Patient's Global Evaluation Scale (P-GES) - Gesundheitsfragebogen EuroQoL-5 (EQ-5D) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche)
Eslicarbazepin						
301	RCT, doppelblind, Phase-III, verschiedene Dosierungen	<u>Patientenpopulation:</u> (≥ 18 Jahre) mit einfach oder komplex fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	<u>Interventionen:</u> Eslicarbazepin 400 mg/Tag (n=100)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baseline: 8 Wochen Titrationsphase: 2 Wochen	<u>Studienzentren:</u> Europa (Österreich, Kroatien, Tschechische Republik, Deutschland,	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Behandlungsphase <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u>:

			Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=98) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=102) Kontrolle: Placebo (n=102)	Erhaltungsphase: 12 Wochen Abtitration (tapering off): 4 Wochen	Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz und Ukraine) 7/2004 – 11/2005	- 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche)
302	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Patientenpopulation: Epilepsiepatienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Interventionen: Eslicarbazepin 400 mg/Tag (n=96) Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=101) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=98) Kontrolle: Placebo (n=100)	Behandlungsdauer: Baseline: 8 Wochen Titrationsphase (nur für Eslicarbazepin 1200 mg/Tag-Grupp): 2 Wochen Erhaltungsphase: 14 Wochen (12 Wochen für Eslicarbazepin 1200 mg/Tag-Gruppe) Nach Beendigung der 14-wöchigen Behandlungsphase Möglichkeit zum Übergang in eine offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Studienzentren: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Niederlande, Portugal, Rumänien, Südafrika, Spanien, Schweden und UK 9/2004 – 12/2006	Primärer Endpunkt: - Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 14-wöchigen Behandlungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche)
303	RCT, doppelblind,	Patientenpopulation:	Interventionen:	Behandlungsdauer: Baseline: 8 Wochen	Studienzentren:	Primärer Endpunkt:

	Phase III, parallel, verschiedene Dosierungen	Epilepsiepatienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=85) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=80) Kontrolle: Placebo (n=88)	Titrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Abtitration: 4 Wochen	Mexiko, Portugal, Spanien 12/2004 – 1/2007	Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Erhaltungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen - Verteilung der Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle (Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion von <50%, ≥50-75% oder >75%) - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche)
304	RCT, doppelblind, Phase III, parallel, verschiedene Dosierungen	Patientenpopulation: Epilepsiepatienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Interventionen: Eslicarbazepin 800 mg/Tag (n=216) Eslicarbazepin 1200 mg/Tag (n=211) Kontrolle: Placebo (n=226)	Behandlungsdauer: Baseline: 8 Wochen Titrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Abtitration: 2 Wochen Nach Beendigung der 12-wöchigen Erhaltungsphase	Studienzentren: Argentinien, Australien, Brasilien, Belgien, Kanada, Zypern, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Italien, Polen, Türkei, Südkorea, Rumänien,	Primärer Endpunkt: Anfallsfrequenz pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Erhaltungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Anfallsfrequenz während der 2-wöchigen Titrationsphase plus der 12-wöchigen Erhaltungsphase - Responder-Rate bei fokalen Anfällen (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%)

				Möglichkeit zum Übergang in eine offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Südafrika, Ukraine und USA 12/2008 – 1/2012	- Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline - Anteil Patienten mit ≥25% Verschlimmerung der Anfallsfrequenz - Reduktion der Anfallsfrequenz abhängig vom Anfallstyp - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase -Gesundheits-bezogenen Lebensqualität (QOLIE-31) - Unerwünschte Ereignisse (UE, SUE, Studienabbrüche) - Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
Gabapentin						
Yama-uchi	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, multicenter, Phase-3-Studie	<u>Patientenpopulation:</u> Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokaler Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, Patienten waren in der Behandlung mit stabilen Dosen von ≤ 2 Antikonvulsiva, ≥ 8 fokale Anfälle während der 12-wöchigen Baselinephase,	<u>Interventionen:</u> Gabapentin 1200 mg/Tag (n=86) Gabapentin 1800 mg/Tag (n=41) <u>Kontrolle:</u> Placebo (n=82)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 3 Tage Erhaltungsphase: 12 Wochen	<u>Studienzentren:</u> 54 Studienzentren in Japan 03/2000 – 10/2002	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Response-Ratio der Reduktion der Anfallshäufigkeit <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> - Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle - ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase - Kategorielle prozentuale Verbesserung der Anfallshäufigkeit (-100%, -99,9% bis -75%, -74,9% bis -50%, -49,9 bis -25%, -24,9% bis 0%, >+0,1%) - Unerwünschter Ereignisse
Sivenius	RCT, doppel-blinde, Placebo-	<u>Patientenpopulation:</u>	<u>Interventionen:</u>	<u>Behandlungsdauer:</u>	<u>Studienzentren:</u> Keine Angaben	<u>Primärer Endpunkt:</u> - keine Angaben

	kontrollierte Studie	Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahren) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, ≥ 4 fokale Anfälle monatlich trotz Behandlung mit 1-2 Antikonvulsiva	Gabapentin 900 mg/Tag (n=16) Gabapentin 1200 mg/Tag (n=9) Kontrolle: Placebo (n=8)	Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 2 Tage Erhaltungsphase: 12 Wochen		Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase - > 25% Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase - Unerwünschte Ereignisse
Leach	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva, ≥ 4 fokalen Anfälle in 3 Monaten vor Studienbeginn	Interventionen: Gabapentin 1200 mg/Tag (n=keine Angaben) Gabapentin 1800 mg/Tag (n=keine Angaben) Gabapentin 2400 mg/tag (n=keine Angaben) Gabapentin gesamt n=14 Kontrolle: Placebo (n=13)	Behandlungsdauer: *Behandlungsphase 1* Baselinephase: 4 Wochen Titrationsphase: keine Angaben Erhaltungsphase: 12 Wochen Wash-out: 4 Wochen *Behandlungsphase 2* Baselinephase: 4 Wochen Titrationsphase: keine Angaben Erhaltungsphase: 12 Wochen Wash-out: 4 Wochen	Studienzentren: Western Infirmary Hospital, Glasgow	Primärer Endpunkt: - Anfallskontrolle gemessen als Anfallshäufigkeit zwischen aktiver Behandlung (Gabapentin) und Placebo Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit - Unerwünschte Ereignisse

The UK Gabapentin Study Group	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, multicenter, Parallelgruppen-Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 14 Jahre) mit fokaler Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz vorheriger Behandlung mit 1-2 Antikonvulsiva, ≥ 1 fokaler Anfall pro Woche trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva	Interventionen: Gabapentin 1200 mg/Tag (n=61) Kontrolle: Placebo (n=66)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: Keine Angaben	Primäre Endpunkte: - Response-Ratio der Reduktion der Anfallshäufigkeit - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baselinephase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - mediane Veränderung der Anfallshäufigkeit über den Studienverlauf -Kategorielle prozentuale Verbesserung der Anfallshäufigkeit (-75%, --50% bis -75%, -25% bis -50%, 0% bis -25%, +1%) -Unerwünschte Ereignisse
The US Gabapentin Study Group	RCT, Placebo-kontrolliert, multicenter, Parallelgruppen-Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokaler Epilepsie klassifiziert nach ILAE, ≥ 4 Anfälle pro Monat in den 12 Wochen vor Studienbeginn, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva	Interventionen: Gabapentin 600 mg/Tag (n=53) Gabapentin 1200 mg/Tag (n=101) Gabapentin 1800 mg/Tag (n=54) Kontrolle: Placebo (n=98)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 2-3 Tage Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: 15 Studienzentren in den USA 05/1987-11/1989	Primärer Endpunkt: - Response-Ratio der Reduktion der Anfallshäufigkeit Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage während der Erhaltungsphase zur Baselinephase - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit während der Erhaltungsphase zur Baselinephase - Unerwünschte Ereignisse
Lacosamid						
0008	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Patientenpopulation: Epilepsiepatienten (16-70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit	Interventionen: Lacosamid 200 mg/Tag (n=183) Lacosamid 400 mg/Tag (n=181)	Behandlungsdauer: Baseline: 8 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen	Studienzentren: China, Japan 9/2012-8/2014	Primäre Endpunkte: Änderung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte:

	oder ohne sekundäre Generalisierung	Kontrolle: Placebo (n=184)	Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Titrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder 2-wöchiger Übergang in die offene, unkontrollierte Extensionsstudie EP0009,	- 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) - Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Änderung und prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase mit Reduktion der Anfallsfrequenz (≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75%), keiner Änderung (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg), oder ≥25% Anstieg pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase mit Reduktion der Anfallsfrequenz (≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75%), keiner Änderung (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg), oder ≥25% Anstieg pro 4-wöchigem Zeitraum)

						- Anteil der Patienten mit wiederauftretenden Anfällen (Anstieg der Anfallsfrequenz von ≥100% pro 4-wöchigem Zeitraum) von Baseline zu Abtitrationsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche)
0667	RCT, doppelblind, parallel, Phase IIb, verschiedene Dosierungen	<u>Patientenpopulation:</u> Epilepsiepatienten (18-65 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	<u>Interventionen:</u> Lacosamid 200 mg/Tag (n=107) Lacosamid 400 mg/Tag (n=108) Lacosamid 600 mg/Tag (n=106) <u>Kontrolle:</u> Placebo (n=97)	<u>Behandlungsdauer</u> Baseline: 8 Wochen Titrationsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Titrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder Übergang in offene, unkontrollierte Langzeitstudie SP615	<u>Studienzentren:</u> Europa (Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Schweden, Schweiz, UK) USA 2/2002-5/2004	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von ≥50% von Baseline zu Erhaltungsphase <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u>: - Reduktion der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Responder-Rate von ≥50% von Baseline zu Behandlungsphase - Responder-Rate von ≥75% von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate von ≥75% von Baseline zu Behandlungsphase - Änderung der Anfallshäufigkeit von Baseline zu Erhaltungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung)

						Änderung der Anfallshäufigkeit von Baseline zu Behandlungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Clinical Global Impression of Change (CGIC) - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31) - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter von Lacosamid - Unerwünschte Ereignisse - Labortests, EKG, physische und neurologische Untersuchungen, Vitalzeichen
0754	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Patientenpopulation: Epilepsiepatienten (16-70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Interventionen: Lacosamid 400 mg/Tag (n=204) Lacosamid 600 mg/Tag (n=97) Kontrolle: Placebo (n=104)	Behandlungsdauer: Baseline: 8 Wochen Titrationsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Titrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 3 Wochen oder zwei-wöchige Konversionsphase	Studienzentren: USA 3/2004-8/2006	Primäre Endpunkte: - Änderung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der

	und Übergang in offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Anteil der Patienten mit wiederauftretenden Anfällen (Anstieg der Anfallsfrequenz von ≥100% pro 4-wöchigem Zeitraum) von Baseline zu Abtitrationsphase

	- Änderung der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase pro 4-wöchigem Zeitraum differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Änderung der Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase pro 4-wöchigem Zeitraum differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-31) - Änderung der Schwere der Anfälle von Baseline zu Ende der Erhaltungsphase

						- Änderung der mittleren täglichen verlorenen Zeit und mittleren täglichen Betreuungszeit - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche)
0755	RCT, doppelblind, parallel, Phase III, verschiedene Dosierungen	Patientenpopulation: Epilepsiepatienten (16-70 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung	Interventionen: 200 mg/Tag (n=163) Lacosamid 400 mg/Tag (n=159) Kontrolle: Placebo (n=163)	Behandlungsdauer: Baseline: 8 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen (Behandlungsphase =Titrationsphase + Erhaltungsphase) anschließend entweder Abtitration über 2 Wochen oder zwei-wöchiger Übergang in eine offene, unkontrollierte Extensionsstudie	Studienzentren: Australien Europa (Kroatien, Tschechische Republik, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Russland, Spanien, Schweden, UK) 6/2004-1/2006	Primäre Endpunkte: Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz um ≥50%) Weitere patientenrelevante Endpunkte: Änderung der Anfallsfrequenz pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥25% bis <50%, 50% bis <75%, oder ≥75% pro 4-wöchigem Zeitraum) - Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und

	Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase - Responder-Rate ohne Änderung der Anfallsfrequenz (zwischen <25% Reduktion und <25% Anstieg) und Responder-Rate mit ≥25% Anstieg der Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase - Anteil der Patienten mit wiederauftretenden Anfällen (Anstieg der Anfallsfrequenz von ≥100% pro 4-wöchigem Zeitraum) von Baseline zu Abtitrationsphase - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Erhaltungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro 4-wöchigem Zeitraum von Baseline zu Behandlungsphase differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung)

						- 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Erhaltungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - 50%-Responder-Rate bei fokalen Anfällen von Baseline zu Behandlungsphase (Reduktion der Anfallsfrequenz von ≥50% pro 4-wöchigem Zeitraum, differenziert nach Anfallstyp (einfach fokal, komplex fokal, fokal mit sekundärer Generalisierung) - Prozentualer Anteil anfallsfreier Tage während der Erhaltungsphase - Prozentualer Anteil anfallsfreie Patienten während der Erhaltungsphase - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-31) - Änderung der Schwere der Anfälle von Baseline zu Ende der Erhaltungsphase - Unerwünschte Ereignisse (UE, Studienabbrüche)
Lamotrigin						
A008112	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen, multicenter Studie	<u>Patientenpopulation:</u> Erwachsenen Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen	<u>Interventionen:</u> *Phase 1* Lamotrigin 300 mg/Tag (n=141)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baselinephase: 6 Wochen *Phase 1* Titrationsphase: 1 Wochen	<u>Studienzentren</u>: 97 Studienzentren in Europa, Kanada und Australien	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Veränderung der Anfallshäufigkeit anhand des RRatio <u>Weitere patientenindividuelle Endpunkte:</u>

		klassifiziert nach ILAE, Anfälle trotz vorangegangener Behandlung mit ≥ 3 Antikonvulsiva (aus 2 verschiedenen Antikonvulsiva-Klassen), ≥ 4 fokale Anfälle während der 6 Wochen Baselinephase ohne eine ≥ 28 Tage anfallsfreie Periode, Patienten wurden mit 1-3 Antikonvulsiva behandelt	Pregabalin 300 mg/Tag (n=152) *Phase 2* Lamotrigin 400 mg/Tag (n=112) Pregabalin 600 mg/Tag (n=152) <u>Kontrolle:</u> *Phase 1* Placebo (n=141) *Phase 2* Placebo (n=113)	(Pregabalin) 5 Wochen (Lamotrigin) Erhaltungsphase: 10 Wochen (Pregabalin) 6 Wochen (Lamotrigin) *Phase 2* Titrationsphase: 1 Woche (Pregabalin) Keine (Lamotrigin) Erhaltungsphase: 5 Wochen (Pregabalin) 6 Wochen (Lamotrigin) Dosis-Ausschleichen: 2 Wochen		- Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit in 28 Tagen für alle fokalen Anfälle in Phase 1 - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit in 28 Tagen für alle fokalen Anfälle in Phase 1 und Phase 2 - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 und Phase 2 - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 und Phase 2 - Unerwünschte Ereignisse
Naritoku	RCT, doppel-blind, internationale, multicenter, Placebo-kontrollierte Studie	<u>Patientenpopulation:</u> Epilepsie-Patienten (≥ 13 Jahre) mit fokalen Anfällen, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva, ≥ 8 fokale Anfälle (Zeitraum unbekannt),	<u>Interventionen:</u> Lamotrigin (Dosierung unbekannt) (n=116) <u>Kontrolle:</u> Placebo (n=120) Lamotrigin-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Lamictal-XR)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baselinephase: keine Angaben Titrationsphase: 7 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	<u>Studienzentren:</u> Keine Angaben	<u>Primärer Endpunkt:</u> - keine Angaben <u>Weitere patientenindividuelle Endpunkte:</u> - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase Zeit bis zur ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

Binnie	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen und ggf. anderen Anfällen, ≥ 4 Anfälle pro Monat, Anfälle trotz der Behandlung mit Antikonvulsiva der ersten Wahl	Interventionen: Lamotrigin 200 mg/Tag (n=15) Kontrolle: Placebo (n=15) Lamotrigin 100 mg/Tag wenn begleitende induzierende Antikonvulsiva und Valproinsäure, Lamotrigin 75 mg/Tag bei Valproinsäure Monotherapie	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Erhaltungsphase 1: 12 Wochen Washout-Phase 1: 6 Wochen Erhaltungsphase 2: 12 Wochen Washout-Phase 2: 6 Wochen Keine Angaben zur Titrationsphase	Studienzentren: 3 ambulante Zentren des Instituut vorr Epilepsiebestrijding	Primärer Endpunkt: - Anfallsfrequenz aller Anfälle Weitere patientenindividuelle Endpunkte: - Unerwünschte Ereignisse
Messen-heimer	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz der Behandlung mit derzeit zugelassenen Antikonvulsiva,	Interventionen: Lamotrigin 200-400 mg/Tag (n=44) Kontrolle: Placebo (n=44)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: 3-4 Tage Erhaltungsphase 1: 14 Wochen Washout-Phase 1: 4 Wochen Erhaltungsphase 2: 14 Wochen Follow-Up: 3 Wochen	Studienzentren: 7 Studienzentren	Primärer Endpunkt: - prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit zwischen Lamotrigin und Placebo Weitere patientenindividuelle Endpunkte: - monatliche Anfallshäufigkeit simpel partieller, komplex partieller und sekundär generalisierter Anfälle, - > 25% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller Anfälle - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Unerwünschte Ereignisse

Sander	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert,	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit refraktärer Epilepsie sowohl fokale als auch primär generalisierte Anfälle, ≥ 4 Anfälle in den letzten 3 Monaten, Anfälle trotz extensiver Vortherapie	Interventionen: Lamotrigin 150-300 mg/Tag (n=10) Kontrolle: Placebo (n=10)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: 2 Wochen (abhängig von begleitender Medikation) Erhaltungsphase 1: 12 Wochen Washout-Phase 1: 6 Wochen Erhaltungsphase 2: 12 Wochen Washout-Phase 2: 6 Wochen	Studienzentren: Chalfont Centre for Epilepsy in Chalfont St. Peter, England	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Unerwünschte Ereignisse, - Anfallshäufigkeit aller Anfälle, - Anzahl der Tage mit Anfällen,
The US Lamotri-gin Pro-tocol 05 Clinical Trials Group	RCT, multicenter, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von ≤ 3 Antikonvulsiva, ≥ 4 fokale Anfälle in den 4 Wochen der Baselinephase	Interventionen: Lamotrigin 300 mg/Tag (n=71) Lamotrigin 500 mg/Tag (n=72) Kontrolle: Placebo (n=73)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 2-4 Tage Erhaltungsphase: 24 Wochen Follow-Up: 3 Wochen	Studienzentren: Kein Angaben	Primärer Endpunkt: - prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit Weitere patientenindividuelle Endpunkte: - Anzahl der Tage mit Anfällen, -Unerwünschte Ereignisse, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit - Weitere Responder Rates der prozentualen Anfallshäufigkeit (Decrease: 26-49%, no change. ± 25%, Increase: 26-49% und ≥ 50%)
Levetiracetam						
Tsai	RCT, doppel-blind, multicenter,	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit partiellen Anfällen	Interventionen:	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen	Studienzentren: 5 Studienzentren in Taiwan	Primärer Endpunkt:

	Parallelgruppen Studie	mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 4 komplexe und generalisierte Anfälle, ≥ 2 Wochen vor Studienbeginn wurden Patienten mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva behandelt, Anfälle trotz der vorangegangenen Behandlung mit ≥ 2 Antikonvulsiva	Levetiracetam 1000-2000 mg/Tag (n=47) Kontrolle: Placebo (n=47)	Titrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Follow-Up: 4 Wochen	Studiendauer: 11/2000-02/2002	- Änderungen der wöchentliche Anfallsfrequenz über die 14 wöchige Behandlungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Absolute und prozentuale wöchentliche Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Änderungen der wöchentlichen Anfallsfrequenz aller Anfälle (fokaler, primär generalisierter und unbekannter Anfälle), - Responder Raten (≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, > 25% Erhöhung, < 25% Verringerung, 25-50% Verringerung, < 75% Verringerung, 75-100% Verringerung, 100% Verringerung) - Anzahl der anfallsfreien Tage - Unerwünschte Ereignisse
N01221	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multicenter, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen, ≥ 12 fokale Anfälle während der 12 wöchigen Baselinephase und ≥ 2 Anfälle pro Woche, Vorbehandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva,	Interventionen: Levetiracetam 500 mg/Tag (n=71) Levetiracetam 1000 mg/Tag (n=70) Levetiracetam 2000 mg/Tag (n=70) Levetiracetam 3000 mg/Tag (n=70) Kontrolle: Placebo (n=70)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Dosis-Ausschleichen: 6 Wochen	Studienzentren. 56 Studienzentren in Japan Studiendauer: 11/2005 – 11/2007	Primärer Endpunkt: - Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle, Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Wöchentliche Rate der fokalen Anfälle, - ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) - Unerwünschte Ereignisse

Betts	RCT, doppel-blinde, multicenter, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen, sekundär und primär generalisierten Anfällen klassifiziert nach ILAE, Behandlung mit stabilen Dosen von ≤ 3 Antikonvulsiva für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn, ≥ 4 Anfälle in 24 Wochen vor Studienbeginn	Interventionen: Levetiracetam 2000 mg/Tag (n=42) Levetiracetam 4000 mg/Tag (n=38) Kontrolle: Placebo (n=39)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 1-4 Wochen Titrationsphase: keine Erhaltungsphase: 24 Wochen	Studienzentren: 37 Studienzentren in Belgien und Großbrinatnnien Studiendauer: 09/1993 – 93/1997	Primärer Endpunkt: - Unerwünschte Ereignisse Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller Anfallssubtypen - Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) aller Anfallssubtypen
N132	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multicenter, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Vorbehandlung mit ≥ 2 Antikonvulsiva, ≥ 12 fokale Anfälle in 12 Wochen vor Studienbeginn, ≥ 2 fokale Anfälle pro 4 Wochen während der Baselinephase	Interventionen: Levetiracetam 1000 mg/Tag (n=98) Levetiracetam 3000 mg/Tag (n=101) Kontrolle: Placebo (n=95)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 14 Wochen Dosis-Ausschleichen: 8 Wochen	Studienzentren: USA Studiendauer: 09/1994 – 03/1997	Primäre Endpunkte: - mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit Weitere patientenrelevante Endpunkte: - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) - Response zur Behandlung (> 25% Erhöhung, 25% Erhöhung – 24,9% Verringerung, 26-49,9% Verringerung, 50-75%-Verringerung, 75-99,9% Verringerung, 100% Verringreung), - Unerwünschte Ereignisse, -Gesundheits-bezogene Lebensqualität QOLIE-31-P

Xiao	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz Behandlung mit 1 aber nicht mehr als 2 Antikonvulsiva, ≥ 4 Anfälle pro Monat	Interventionen: Levetiracetam 3000 mg/Tag (n=28) Kontrolle: Placebo (n=29)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Dosis-Ausschleichen: 4 Wochen	Studienzentren: Epilepsy Center in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University Studiendauer: 4 Monate	Primärer Endpunkt: - Änderungen der wöchentlichen Anfallsfrequenz über die Titrations- und Erhaltungsphase Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Absolute und prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallshäufigkeit, - ≥ 50% Reduktion der Anfallsfrequenz - Weitere Responder Raten der Änderung der Anfallsfrequenz (>25% Erhöhung, 25% Erhöhung bis <25% Verringerung, 25-<50% Verringerung, 50-<75% Verringerung, 75-<100% Verringerung), - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) -Unerwünschte Ereignisse
Shorvon	RCT, multicenter, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, Anfälle trotz der Behandlung mit 1-2 Antikonvulsiva, Behandlung mit stabilen Dosen von ≥ 2 Antikonvulsiva für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn,	Interventionen: Levetiracetam 1000 mg/Tag (n=106) Levetiracetam 2000 mg/Tag (n=106) Kontrolle: Placebo (n=112)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8-12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: 61 Studienzentren in Belgien, Frankreich, Deutschland, Luxembourg, Schweiz und Großbritannien	Primärer Endpunkt: - durchschnittliche Anzahl an fokalen Anfällen pro Woche Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit), -Unerwünschte Ereignisse

		≥ 4 fokale Anfälle in den 8-12 Wochen der Baselinephase				
Ben-Menach-em	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 2 fokale Anfälle während der 4 Wochen Baselinephase, Anfälle trotz der Behandlung mit 1 Antikonvulsivum,	Interventionen: Levetiracetam 3000 mg/Tag (n=181) Kontrolle: Placebo (n=105)	Behandlungsphase: Baselinephase: 12 Wochen *Add-on-Phase:* Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen *Monotherapiephase:* Responder-selektiert Erhaltungsphase: 24 Wochen	Studienzentren: 47 Studienzentren in Europa Studiendauer: 06/1995-05/1997	Primärer Endpunkt: - Anteil an Patienten welche die Monotherapiephase beenden relativ zu der Anzahl an randomisierten Patienten Weitere patientenrelevanten Endpunkte: - Änderung der Anfallshäufigkeit pro Woche, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit, -Unerwünschte Ereignisse
N01235	RCT, Placebo-kontrollierte, multicenter, doppel-blinde Studie	Patientenpopulation: Epilepsie Patienten (≥ 12 Jahre) mit fokalen Anfällen mi oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz der Behandlung mit 1- 3 Antikonvulsiva, Vorbehandlung mit 1-3 Antikonvulsiva, ≥ 8 fokale Anfälle in der 8 wöchigen Baselinephase und ≥ 2 fokale Anfälle in einem 4 Wochen Intervall,	Interventionen: Levetiracetam 1000 mg/Tag (n=79) Kontrolle: Placebo (n=79) Levetiracetam-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: keine Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: 34 Studienzentren in Brasilien, Finnland Indien, Mexico, Russland, Südafrika, Ukraine Studiendauer: 08/2006-05/2007	Primärer Endpunkt: - Veränderung der Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle pro Woche Weitere patientenrelevante Endpunkte: - absolute und prozentuale Änderung der fokalen Anfallshäufigkeit pro Woche, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit), - Anfallsfreie Tage pro Woche, - Unerwünschte Ereignisse

Boon	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, Behandlung mit ≥ 1 Antikonvulsivum for ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn, ≥ 4 fokale Anfälle in den 4 Wochen der Baselinephase	Interventionen: Levetiracetam 1000 mg/Tag (n=106) Levetiracetam 2000 mg/Tag (n=106) Kontrolle: Placebo (n=112)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase 1: 4 Wochen Erhaltungsphase 1: 12 Wochen Washout-Phase 1: 2 Wochen Titrationsphase 2: 4 Wochen Erhaltungsphase 2: 12 Wochen Washout-Phase 2/Dosis-Ausschleichen: 4 Wochen	Studienzentren: 61 Studienzentren in Europa Studiendauer: 10/1993-10/1995	Primärer Endpunkt: - Änderungen der wöchentlichen Anfallshäufigkeit Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - ≥ 75% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Änderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp (simpel partiell, komplex partiell und sekundär generalisiert) - Unerwünschte Ereignisse
N165	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Phase-2-Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 12 fokale Anfälle während der 12 wöchigen Baselinephase und ≥ 2 fokalen Anfällen in 4 Wochen, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva	Interventionen: Levetiracetam 1000 mg/Tag (n=73) Levetiracetam 3000 mg/Tag (n=71)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Dosis-Ausschleichen: 4 Wochen	Studienzentren: Japan Studiendauer: 01/2001-07/2003	Primärer Endpunkt: - Änderung der Anfallsfrequenz fokaler Anfälle pro Woche Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Unerwünschte Ereignisse

N01102	RCT, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≤ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva, ≥ 8 fokale Anfälle in der 8 wöchigen Baselinephase	Interventionen: Levetiracetam 1000-3000 mg/Tag (n=102) Kontrolle: Placebo (n=100)	Behandlungsphase: Baselinephase (historische): 8 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: China	Primärer Endpunkt: - Änderung der wöchentlichen Anfallshäufigkeit Weitere patientenrelevante Studien: - Absolute und prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfallshäufigkeit, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit, - Unerwünschte Ereignisse
Zhou	RCT,	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, Anfälle trotz der Behandlung mit ≥ 1 Antikonvulsivum der ersten Wahl, ≥ 8 Anfälle während der 8 wöchigen Baselinephase und ≥ 2 Anfälle in 4 Wochen	Interventionen: Levetiracetam 300 mg/Tag (n=14) Kontrolle: Placebo (n=14)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: 4 Woche Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: Epilepsy Clinic of the Department of Neurology, West China Hospital Studiendauer: 07/2004-05/1005	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Änderungen der wöchentlichen Anfallshäufigkeit, - Responder Rates der Anfallshäufigkeit (< 50% Reduktion: ineffektiv, 50-75% Reduktion: effektiv, ≥ 75% Reduktion: merklich verbessert, 100% Reduktion: Anfallsfrei), -Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-31) -Unerwünschte Ereignisse
Oxcarbazepin						
OT/PE 1	RCT, multinational, multicenter doppel-blind,	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 15 Jahre) mit fokalen Anfällen mit	Interventionen: Oxcarbazepin 600 mg/Tag (n=169)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen	Studienzentren; 73 Studienzentren in 11 Ländern	Primärer Endpunkt: - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage

	Parallelgruppen, Placebo-kontrollierte Studie	oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, ≥ 4 fokale Anfälle während der 8 wöchigen Baselinephase, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva	Oxcarbazepin 1200 mg/Tag (n=178) Oxcarbazepin 2400 mg/Tag (n=174) Kontrolle Placebo (n=173)	Titrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 24 Wochen Dosis-Ausschleichen: 2 Wochen		Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Unerwünschte Ereignisse, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit
PROS-PER	RCT, multinationale, multicenter, doppel-blinde, Parallelgruppen, Placebo-kontrollierte Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, ≥ 3 Anfälle pro Monat während der 8 wöchigen Baselinephase, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva, Simpel partielle Anfälle brauchten eine Motor-Komponente um zählbar zu sein	Interventionen: Oxcarbazepin 1200 mg/Tag (n=) Oxcarbazepin 2400 mg/Tag (n=) Kontrolle: Placebo (n=) Oxcarbazepin-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Übergang in Open-Label-Extension: 3 Wochen	Studienzentren: 88 Studienzentren in USA, Mexico, Kanada, Polen, Russland, Bulgarien, Kroatien und Rumänien Studiendauer: 11/2008-04/2010	Primärer Endpunkt: - mediane prozentuale Änderung der monatlichen (28 Tage) Anfallshäufigkeit Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, -Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-31) - Unerwünschte Ereignisse, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)
Perampanel						
208	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, Dosis-	Patientenpopulation: Erwachsene Epilepsie-Patienten	Interventionen:	Behandlungsdauer:	Studienzentren:	Primärer Endpunkt: - Verträglichkeit von Perampanel bis zur maximalen täglichen Dosis

	Eskalation, Parallelgruppen, Phase-2-Studie	(≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung Anfälle trotz der vorangegangenen Behandlung mit mindestens 3 verschiedenen Antikonvulsiva in den vergangenen 2 Jahren ≥ 3 fokale Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung als monatlicher Durchschnitt vor Studienbeginn ohne ein 21 tägiges anfallsfreies Intervall Patienten in Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva für 2 Monate vor Randomisierung bei Studienbeginn	Perampanel 12 mg/Tag QD (n=38) Kontrolle: Placebo (n=10)	Retrospektive Baselinephase: 4 Wochen Prospektive Baselinephase: 4 Wochen Titrationsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: 4 Wochen Follow-up: 4 Wochen	17 Studienzentren in Australien und Europa 03/2007 – 01/2008	gemessen durch Unerwünschte Ereignisse Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit während der Erhaltungs- und Titrationsphase zur Baselinephase -Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit während der Erhaltungs- und Titrationsphase zur Baselinephase
304	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosierung	Patientenpopulation: Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu drei verschiedenen	Interventionen: Perampanel 8mg/Tag (n=133) Perampanel 12mg/Tag (n=135) Kontrolle:	Behandlungsdauer: Prärandomisierungs-phase: sechs Wochen,-Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation	Studienzentren: Multizentrisch an 77 Studienorten in Argentinien, Kanada, Chile, Mexiko und den USA	Primäre Endpunkte: - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage - Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer

	AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Placebo (n=122)	der Anfallshäufigkeit Doppelblind-Phase: 19 Wochen – Zusammensetzung aus einer sechswöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase Nachbeobachtung: vier Wochen-für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	30. April 2008 bis 11. November 2010	Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u>: - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage - Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen - QOLIE-31-P - Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierter pro 28 Tage um ≥50%) - Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) - Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage Endpunkte zur Sicherheit: - Gesamtmortalität

						- UEs gesamt - SUEs gesamt - UEs, die zum Studienabbruch führten
305	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen in unterschied-licher Dosierung	Patientenpopulation: Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Interventionen: Perampanel 8mg/Tag (n=130) Perampanel 12mg/Tag (n=121) Kontrolle: Placebo (n=138)	Behandlungsphase: Prärandomisierungs-phase: 6 Wochen,- Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Doppelblind-Phase: 19 Wochen – Zusammensetzung aus einer sechswöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase Nachbeobachtung: 4 Wochen-für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	Studienzentren: Multizentrisch an 84 Studienorten in Australien, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Niederlande, Russische Föderation, Südafrika, Schweden, Großbritannien und USA 20. Mai 2008 bis 14 Januar 2011	Primäre Endpunkte: - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage - Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage - Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen - QOLIE-31-P - Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und

						sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um ≥50%) - Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) - Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage - Gesamtmortalität - UEs gesamt - SUEs gesamt - UEs, die zum Studienabbruch führten
306	RCT, doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen in unterschied-licher Dosierung	Patientenpopulation: Männliche und weibliche Patienten ab 12 Jahren mit diagnostizierter Epilepsie, die trotz der Einnahme von bis zu 3 verschiedenen AEDs in gleichbleibender Dosierung weiterhin an fokalen Anfällen leiden	Interventionen: Perampanel 2mg/Tag (n=180) Perampanel 4mg/Tag (n=174) Perampanel 8mg/Tag (n=171) Kontrolle: Placebo (n=187)	Behandlungsdauer: Prärandomisierungs-phase: 6 Wochen,- Überprüfung der Eignung zur Studienteilnahme und Dokumentation der Anfallshäufigkeit Doppelblind-Phase: 19 Wochen – Zusammensetzung aus einer sechswöchigen Titrations-Phase gefolgt von einer 13-wöchigen Erhaltungs-Phase	Studienzentren: Multizentrisch an 116 Studienorten in Australien, Bulgarien, China, Estland, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Serbien und Montenegro, Spanien, Tschechische Republik, Thailand,	Primäre Endpunkte: - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage - Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage

				Nachbeobachtung: 4 Wochen-für Patienten, die die Doppelblind-Phase nicht beendet haben oder nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen	Taiwan, Ukraine, Ungarn 04. August 2008 bis 21. Juli 2010	- Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage - Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen - QOLIE-31-P - Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage um ≥50%) - Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) - Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage - Gesamtmortalität - UEs gesamt - SUEs gesamt - UEs, die zum Studienabbruch führten
335	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, multicenter, Phase-3-Studie	<u>Patientenpopulation:</u> Epilepsie-Patienten (≥ 12 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung,	<u>Interventionen</u>: Perampanel 4 mg/Tag (n=176) Perampanel 8 mg/Tag (n=175)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baselinephase: 6 Wochen Titrationsphase: 6 Wochen	<u>Studienzentren:</u> 199 Studienzentren in Australien, China, Japan, Malaysia, Korea,	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit (alle partiellen Anfälle) pro 28 Tage zur Baseline <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u>

		Klassifikation nach ILAE, Patienten erleiden fokale Anfälle trotz vorangegangener Behandlung mit ≥ 2 Antikonvulsiva in den letzten 2 Jahren, ≥ 5 fokale Anfälle während der Baselinephase, Patienten sind in Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva	Perampanel 12 mg/Tag (n=180) Kontrolle: Placebo (n=176)	Erhaltungsphase: 13 Wochen	Taiwan und Thailand 05/2012 – 09/2014	- ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit während der Erhaltungsphase zur Baselinephase - Prozentuale Veränderung der Anfallsfrequenz komplex partieller und sekundär generalisierter Anfälle pro 28 Tage zur Baselinephase - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokalen Anfälle (Anfallsfreiheit) - Unerwünschte Ereignisse
Pregabalin						
A008112	RCT, doppel-blind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppen, multicenter Studie	Patientenpopulation: Erwachsenen Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen klassifiziert nach ILAE, Anfälle trotz vorangegangener Behandlung mit ≥ 3 Antikonvulsiva (aus 2 verschiedenen Antikonvulsiva-Klassen), ≥ 4 fokale Anfälle während der 6 Wochen Baselinephase ohne eine ≥ 28 Tage anfallsfreie Periode,	Interventionen: *Phase 1* Lamotrigin 300 mg/Tag (n=141) Pregabalin 300 mg/Tag (n=152) *Phase 2* Lamotrigin 400 mg/Tag (n=112) Pregabalin 600 mg/Tag (n=152) Kontrolle: *Phase 1* Placebo (n=141)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 6 Wochen *Phase 1* Titrationsphase: 1 Wochen (Pregabalin) 5 Wochen (Lamotrigin) Erhaltungsphase: 10 Wochen (Pregabalin) 6 Wochen (Lamotrigin) *Phase 2* Titrationsphase: 1 Woche (Pregabalin) Keine (Lamotrigin)	Studienzentren: 97 Studienzentren in Europa, Kanada und Australien	Primärer Endpunkt: - Veränderung der Anfallshäufigkeit anhand des RRatio Weitere patientenindividuelle Endpunkte: - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit in 28 Tagen für alle fokalen Anfälle in Phase 1 - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit in 28 Tagen für alle fokalen Anfälle in Phase 1 und Phase 2 - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 und Phase 2

		Patienten wurden mit 1-3 Antikonvulsiva behandelt	*Phase 2* Placebo (n=113)	Erhaltungsphase: 5 Wochen (Pregabalin) 6 Wochen (Lamotrigin) Dosis-Ausschleichen: 2 Wochen		- ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller fokaler Anfälle im 28 Tage Intervall in Phase 1 und Phase 2 - Unerwünschte Ereignisse
A008-1079	RCT, Parallelgruppen, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde, multicenter Phase-3-Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen klassifiziert nach ILAE, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva, ≥ 4 fokale Anfälle aufgetreten an mindestens 2 Tagen während der 6 wöchigen Baselinephase ohne ein 28 tägiges anfallsfreies Intervall	Interventionen: Pregabalin Kontrolle: Placebo Zu den verwendeten Dosierungen sind keine Angaben verfügbar. Ebenso ist unklar in welchem Verhältnis die 178 eingeschriebenen Patienten randomisiert wurden	Behandlungsdauer: Keine Angaben	Studienzentren: Korea Studiendauer: 10/2005-08/2006	Primärer Endpunkt: - Response Ratio (RRatio oder prozentuale Änderung) für alle fokalen Anfälle Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Responder Raten der Anfallshäufigkeit, - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit, - Prozentualer Anteil an Respondern mit sekundär generalisierten Anfällen - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Änderung in der Anzahl der anfallsfreien Tage pro 28-Tage Intervall, - Analyse des Anfallstyps, -Gesundheits-bezogene Lebensqualität (HADS), - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (DSIS) - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-31)
A008-1194	RCT, Placebo-kontrollierte,	Patientenpopulation:	Interventionen:	Behandlungsdauer:	Studienzentren:	Primärer Endpunkt:

	doppel-blinde, multicenter Studie	Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokaler Epilepsie klassifiziert nach ILAE, Anfälle trotz vorangegangener Behandlung mit ≥ 2 Antikonvulsiva, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva, ≥ 6 fokale Anfälle während der 8 wöchigen Baselinephase ohne 28 tägiges anfallsfreies Intervall,	Pregabalin 165 mg/Tag (n=101) Pregabalin 330 mg/Tag (n=114) Kontrolle: Placebo (n=110) Pregabalin-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Pregabalin CR)	Baselinephase: 8 Woche Titrationsphase: 2 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen Dosis-Ausschleichen: 1 Woche	66 Studienzentren in USA, Bulgarien, Tschechien, Deutschland, Ungarn, Polen, Rumänien, Hong Kong, Indien, Malaysia, Singapur, Thailand, Argentinien, Bosnien und Herzegowina, Mexico, Puerto Rico, Russland und Serbien Studiendauer: 02/2011-07/2012	- Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage, - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage, - Anfallshäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen, - Responder Raten für sekundär generalisierte Anfälle, - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (HADS), - Gesundheits-bezogenen Lebensqualität (MOS-Sleep Scale), - PHQ-8 - Suizidalität (C-SSRS, STS) - Unerwünschte Ereignisse
1008-157	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen klassifiziert nach ILAE, ≥ 4 fokale Anfälle in 6 Wochen der Baselinephase ohne 28-tägiges anfallsfreies Intervall, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva	Interventionen: Pregabalin fixe Dosis 600 mg/Tag (n=137) Pregabalin flexible Dosis 150-600 mg/Tag (n=131) Kontrolle: Placebo (n=73)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 6 Woche Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 8-12 Wochen	Studienzentren: 53 Studienzentren in Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Litauen, Spanien und Großbritannien Studiendauer: 03/2001-07/2003	Primärer Endpunkt: - Änderungen der Anfallshäufigkeit mittels RRatio Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierten Anfälle, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Unerwünschte Ereignisse

Topiramat						
Zhang	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 65 Jahre) mit fokalen Anfällen klassifiziert nach ILAE, ≥ 4 fokale Anfälle pro 4 Wochen, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva	Interventionen: Topiramat 200 mg/Tag (n=46) Kontrolle: Placebo (n=40)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8 Wochen Titrationsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai Studiendauer: 07/2009-07/2010	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Responder Raten der Anfallshäufigkeit (≥ 25% Erhöhung, <25% Reduktion, ≥25-<50% Reduktion, ≥ 50% Reduktion), - Mediane Anfallshäufigkeit - Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit - Unerwünschte Ereignisse
Meador	RCT, multicenter, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 3 fokale Anfälle pro 28 Tage während der Baselinephase, Behandlung mit stabilen Dosen einer Carbamazepin-Monotherapie	Interventionen: Topiramat 400 mg/Tag (n=34) Valproinsäure 2250 mg/Tag (n=29) Kontrolle: Placebo (n=13)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 4 Wochen Titrationsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: 24 Studienzentren	Primärer Endpunkt: - Neuropsychologische Evaluation mittels verschiedener Fragebögen Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-89)
Faught	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 12 fokale Anfälle während der	Interventionen: Topiramat 200 mg/Tag (n=45) Topiramat 400 mg/Tag (n=45)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: Keine Angaben	Primärer Endpunkt: - Prozentuale Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Anfallshäufigkeit Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit,

		12-wöchigen Baselinephase	Topiramat 600 mg/Tag (n=46) Kontrolle: Placebo (n=45)			- Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit generalisierter Anfälle, - Unerwünschte Ereignisse
Valproinsäure						
Gram	RCT, tripple-blinde, Placebo-kontrollierte, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 8 Jahre) mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung sowie primär generalisierte Anfälle, ≥ 1 Anfall pro Monat trotz Behandlung	Interventionen: Valproinsäure 20-25 mg/kg KG Kontrolle: Placebo Genaue Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen ist unklar. Insgesamt 39 Patienten waren in der Studie eingeschlossen.	Behandlungsdauer: Baselinephase: Keine Angaben Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase 1: 8 Wochen Cross-over: 4 Wochen Erhaltungsphase 2: 8 Wochen	Studienzentren: Studiendauer: 07/1975-12/1975	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Änderungen der Anfallshäufigkeit (> 66% Reduktion, 50-66% Reduktion, 33-49% Reduktion, 32% Reduktion-33% Erhöhung, >33% Erhöhung)
Meador	RCT, multicenter, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 16 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 3 fokale Anfälle pro 28 Tage während der Baselinephase, Behandlung mit stabilen Dosen einer Carbamazepin-Monotherapie	Interventionen: Topiramat 400 mg/Tag (n=34) Valproinsäure 2250 mg/Tag (n=29) Kontrolle: Placebo (n=13)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 4 Wochen Titrationsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: 24 Studienzentren	Primärer Endpunkt: - Neuropsychologische Evaluation mittels verschiedener Fragebögen Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QOLIE-89)

Crawford	RCT, single-blind, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 15 Jahre) mit Anfällen unterschiedlicher Genese, Behandlung mit ≤ 2 Antikonvulsiva	Interventionen: Valproinsäure 25-30 mg/kg KG Progabide 30-40 mg/kg KG Kontrolle: Placebo Genaue Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen ist unklar. Insgesamt waren 64 Patienten in der Studie eingeschlossen.	Behandlungsdauer: Baselinephase: Keine Angaben Titrationsphase: Keine Angaben Behandlungsphase: Keine Angaben	Studienzentren: Keine Angaben	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Änderungen der Anfallshäufigkeit (< 20% Reduktion, 20-49% Reduktion, 50-74% Reduktion, 75-99% Reduktion, 100% Reduktion)
Iivanain-en	RCT, Placebo-kontrollierte Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 17 Jahre) mit Anfällen unterschiedlicher Genese, ≥ 3 Anfälle pro Monat trotz Carbamazepin-Monotherapie	Interventionen: Valproinsäure 1000 mg/Tag (n=) Taltrimid 400 mg/Tag (n=) Kontrolle: Placebo (n=)	Behandlungsdauer: Baselinephase: Keine Angaben Titrationsphase: Keine Angaben Erhaltungsphase: Keine Angaben Die Aufteilung der Studiendauer ist unbekannt. Die gesamte Studiendauer beträgt 12 Wochen.	Studienzentren: Studiendauer: Epilepsy Unit, Department of Neurology, University of Helsinki, Finnland	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Änderung der Anfallshäufigkeit aller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit - Änderung der Anfallshäufigkeit primär generalisierter Anfälle - Änderung der Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle - Unerwünschte Ereignisse
88-194	RCT, multicenter, doppel-blinde, Placebo-	Patientenpopulation:	Interventionen: Valproinsäure max. 90 mg/kg	Behandlungsdauer: Baselinephase: 16 Wochen	Studienzentren: 24 Studienzentren in USA und Kanada	Primärer Endpunkt: - Änderung der Anfallshäufigkeit pro 8 Wochen komplex partieller Anfälle

	kontrollierte, Parallelgruppen Studie	Epilepsie-Patienten mit komplex partiellen Anfällen, ≥ 4 Anfälle pro Monat trotz der Behandlung mit einer Carbamazepin oder Phenytoin Monotherapie,	Körpergewicht (n=74) Kontrolle: Placebo (n=63)	Titrationsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 8 Wochen		Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit), - ≥ 25% Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle, - ≥ 75% Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle - Unerwünschte Ereignisse
Zonisamid						
Sackel-lares	RCT, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde, Parallelgruppen, multicenter Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 17 Jahre) mit fokalen Anfällen, ≥ 4 komplex partielle Anfälle pro Monat und ≥ 8 generalisierte Anfälle pro Monat, Anfälle trotz der Behandlung mit 1-2 Antikonvulsiva	Interventionen: Zonisamid 400-600 mg/Tag (n=78) Kontrolle: Placebo (n=74)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8-12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Studienzentren: 4 Studienzentren in USA	Primärer Endpunkt: - mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit aller Anfälle Weitere patientenrelevante Endpunkte: - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit, - Unerwünschte Ereignisse,
922	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, cross-over Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 12 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 4 Anfälle pro Monat ohne	Interventionen: Zonisamid 200-400 mg/Tag (n=103) Kontrolle: Placebo (n=85)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 4 Wochen Titrationsphase: 7 Wochen Erhaltungsphase: 13 Wochen *Gruppe A*	Studienzentren: 20 Studienzentren	Primärer Endpunkt: - mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit zwischen Gruppe B1+B2 und A Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Änderungen der Anfallshäufigkeit für Gruppe B1 - Änderungen der Anfallshäufigkeit für Gruppe B2

		30-tägiges anfallsfreies Intervall, Anfälle trotz der Behandlung mit ≥ 1 Antikonvulsivum		12 Wochen Behandlung mit Placebo, dann cross-over zu Zonisamid 400 mg/Tag für 5 Wochen *Gruppe B1* Zonisamid 100 mg/Tag für 5 Wochen, Zonisamid 200 mg/Tag für 1 Woche, Zonisamid 300 mg/Tag für 1 Woche, Zonisamid 400 mg/Tag für 13 Wochen *Gruppe B2* Zonisamid 100 mg/Tag für 1 Woche, Zonisamid 200 mg/Tag für 4 Wochen, Zonisamid 300 mg/Tag für 1 Woche, Zonisamid 400 mg/tag für 13 Wochen		- ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit - Änderungen der Anfallshäufigkeit komplex partieller und sekundär generalisierter Anfälle - Unerwünschte Ereignisse, - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)
Brodie1	RCT, multicenter, doppel-blinde, Placebo-	<u>Patientenpopulation:</u> Epilepsie-Patienten (≥ 12 Jahre) mit fokalen Anfällen mit	<u>Interventionen:</u> Zonisamid 100 mg/Tag (n=57)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baselinephase: 12 Wochen	<u>Studienzentren:</u> 54 Studienzentren in Europa und Südafrika	<u>Primärer Endpunkt:</u> - mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit aller Anfälle

	kontrollierte, Parallelgruppen Studie	oder ohne sekundärer Generalisierung klassifiziert nach ILAE, ≥ 12 fokale Anfälle ohne 3-wöchiges anfallsfreies Intervall, Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva	Zonisamid 300 mg/Tag (n=56) Zonisamid 500 mg/Tag (n=118) Kontrolle: Placebo (n=120)	Titrationsphase: 6 Wochen Erhaltungsphase: 18 Wochen		Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit simpel partieller und komplex partieller Anfälle - Mediane prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit simpel partieller und komplex partieller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle - 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) aller Anfälle
Brodie2	RCT, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde, Parallelgruppen Studie	Patientenpopulation: Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen, ≥ 4 fokale Anfälle in 4 Monaten, Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva	Interventionen: Zonisamid 400 mg/Tag (n=73) Kontrolle: Placebo (n=71)	Behandlungsdauer: Baselinephase: 8-12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 8 Wochen	Studienzentren: 10 Studienzentren :	Primärer Endpunkt: Keine Angaben Weitere patientenrelevante Endpunkte: - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit aller Anfälle - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle - Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit aller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit fokaler Anfälle,

						- ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle, - Unerwünschte Ereignisse
Lu	RCT, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie	<u>Patientenpopulation:</u> Epilepsie-Patienten (≥ 18 Jahre) mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, ≥ 1 Anfälle alle 4 Wochen während der 12-wöchigen Baselinephase, Anfälle trotz vorangegangener Behandlung mit 1-2 Antikonvulsiva	<u>Interventionen:</u> Zonisamid 300-400 mg/Tag (n=53) <u>Kontrolle:</u> Placebo (n=51)	<u>Behandlungsdauer:</u> Baselinephase: 12 Wochen Titrationsphase: 4 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	<u>Studienzentren:</u> Epilepsy Center of the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, Südwest China <u>Studiendauer:</u> 2006-2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Keine Angaben <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit simpel partieller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit komplex partieller Anfälle, - ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit sekundär generalisierter Anfälle, - Unerwünschte Ereignisse,

4.3.2.1.2.1 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Grundlegende Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist die ausreichende Ähnlichkeit der dafür herangezogenen Studien (vgl. Abschnitt 4.2.5.6). Für die durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien (vgl. Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30) wurden daher als zweiter Schritt eine Prüfung der Ähnlichkeitsannahme durchgeführt. Hierbei wird sowohl die Ähnlichkeit der Studien untereinander als auch insbesondere die Ähnlichkeit zur einzigen für Cenobamat eingeschlossenen Studie C017 überprüft.

Während der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme werden die folgenden 3 Teilaspekte separat untersucht:

1. Vergleichbarkeit des Effektmodifikators Vortherapie (Abschnitt 4.3.2.1.2.1.1)

   In diesem Schritt wird geprüft, inwiefern in den Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, deren Anfälle trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva unzureichend kontrolliert sind (für nähere Erläuterungen siehe Abschnitt 4.2.5.6).

2. Vergleichbarkeit weiterer Effektmodifikatoren (Abschnitt 4.3.2.1.2.1.2)

   Umfasst zusätzlich zu 1. die Prüfung weiterer Studien- und Interventionscharakteristika, vor allem die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten, wie bspw. Alter, Geschlecht oder Schwere der Erkrankung.

3. Vergleichbarkeit der methodischen Faktoren (Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3)

   Umfasst die Prüfung der Vergleichbarkeit von Erhebung und Auswertung der im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte.

Die Prüfung der Homogenitätsannahme erfolgt anschließend für jeden Endpunkt getrennt im Abschnitt 4.3.2.1.3.

4.3.2.1.2.1.1 Vergleichbarkeit des Effektmodifikators Vortherapie

Tabelle 4-31: Indirekter Vergleich – Begleitende und vorangegangene Antikonvulsiva in den identifizierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel und die Wirkstoffe der zVT

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vor-angegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat				
C017	1: 27 2: 48 3: 24 >3: 1	1: 14 2: 28 3: 24 >3: 35	Unkontrollierte fokale Anfälle trotz der Behandlung mit ≥ 1 Antikonvulsivum innerhalb der letzten 2 Jahre	vergleichbar

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam				
1254	1: 15 – 19 2: 36 – 49 ≥3: 36 – 45	0 – 1: 35 2 – 4: 53 ≥5: 12	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 3 Antikonvulsiva	vergleichbar
Eslicarbazepin				
301	1: 32 – 39 2: 60 – 68 3: 0 – 1	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 2 Antikonvulsiva für mindestens 2 Monate vor Studienbeginn	potentiell vergleichbar
302	1: 15 – 23 2: 69 – 76 3: 6 – 10 4: 0 – 2	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 3 Antikonvulsiva für mindestens 2 Monate vor Studienbeginn	potentiell vergleichbar
303	1: 15 – 26 2: 68 – 79 3: 5 – 6 4: 1	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 2 begleitenden Antikonvulsiva für mindestens 2 Monate vor Studienbeginn	potentiell vergleichbar
304	1: 28,2 2: 71,1 3: 0,4	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 2 Antikonvulsiva für mindestens 1 Monat vor Studienbeginn	potentiell vergleichbar
Gabapentin				
Yamauchi	1: 5 – 20 2: 81 – 95	Information nicht spezifiziert, Autoren geben an, dass Patienten an „refractory epilepsy“ leiden	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva	vergleichbar
Sivenius	1: 49 2: 51	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 konventionellen Antikonvulsiva. Die Dosis der Antikonvulsiva wurde adäquat angepasst und war für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn stabil	potentiell vergleichbar
Leach	1: 50 2: 50	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 2 Antikonvulsiva während der Studie und waren für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn stabil	potentiell vergleichbar
The UK Gabapentin Study Group	0: 1 1: 33 – 32	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der adäquaten Behandlung mit 1 –	potentiell vergleichbar

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
	2: 62 – 66 3: 3		2 Antikonvulsiva, Dosis war 3 Monate vor Studienbeginn stabil	
The US Gabapentin Study Group	1. 37 2. 63 3. 0	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 2 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Lacosamid				
0008	1: 22 2: 43 3: 35	0: 7 1: 16 2: 22 3: 19 ≥4: 36	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 3 Antikonvulsiva für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn	nicht vergleichbar
0667	Informationen nicht spezifiziert	1-3: 15 - 22 4-6: 30 - 34 7+: 48 - 51	Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva seid mindestens 2 Jahren	vergleichbar
0754	1: 18 2: 55 3: 27	1-3: 14 - 19 4-6: 31 - 34 7+: 45 - 53	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 3 Antikonvulsiva für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn	vergleichbar
0755	1: 13.2 2: 49,9 3: 36,9	1-3: 29,8 4-6: 32,7 7+: 36,5	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 Antikonvulsiva, stabile Dosen mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn	vergleichbar
Lamotrigin				
A008112	1: 24 – 22 2: 49 – 54 3: 23 – 29 4: 0 – 2 5: 0,7	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva: Abbruch wegen mangelnder Wirksamkeit: 4,06 – 4,12 Antikonvulsiva Abbruch wegen Nebenwirkungen: 0,71 – 0,87 Antikonvulsiva Abbruch aus anderen Gründen: 0,92 – 0,91 Antikonvulsiva	Anfälle trotz der Behandlung mit wirksamen Dosen von mindestens 3 Antikonvulsiva aus mindestens 2 Antikonvulsiva-Klassen für mindestens 3 Monate	vergleichbar
Naritoku	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1-2 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Binnie	1: 7 2: 43 3: 43 4: 7	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der adäquaten Behandlung mit Arzneimitteln der ersten Wahl für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn	vergleichbar

Studie	**Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]**	**Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]**	**Einschlusskriterien**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
Messenheimer	1: 41 2: 57 3: 2	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz Behandlung mit zurzeit verfügbaren Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Sander	1: 15 2: 33 3: 52	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	vergleichbar
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	1: 30 – 49 2: 45 – 63 3: 5 – 7	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit bis zu 3 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Levetiracetam				
Tsai	1: 15 – 23 (Ø 19) 2: 40 – 38 3: 45 – 34,0 4: 0 – 4	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1-3 Antikonvulsiva. Alle Patienten wurden mit mindestens 2 Antikonvulsiva, entweder simultan oder aufeinanderfolgend behandelt	vergleichbar
N01221	1: 9 2: 37 3: 54	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 3 Antikonvulsiva für 4 Wochen vor Studienbeginn	vergleichbar
Betts	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von bis zu 3 Antikonvulsiva für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn	potentiell vergleichbar
N132	1: 25 –36 2: 57 – 67 >2: 3 – 6	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von bis zu 3 Antikonvulsiva für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn. Patienten mussten mindesten 2 Antikonvulsiva, entweder simultan oder konsekutiv, erhalten haben.	vergleichbar
Xiao	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 aber nicht mehr als 2 der folgenden Antikonvulsiva: Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure, Topiramat, Gabapentin, Clonazepam oder Lamotrigin für mindestens 10 Wochen	potentiell vergleichbar

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
Shorvon	1: 19 2: 76 3: 5	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 2 Antikonvulsiva für mindestens 4 Wochen und während der Studie	vergleichbar
Ben-Menachem	Informationen nicht spezifiziert	Placebo: 4,17 Levetiracetam: 3,92 Insgesamt: 4,01	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 Antikonvulsivum	vergleichbar
N01235	0: 1 1: 22 – 34 2: 46 – 48 3: 15 – 28 > 3:1 – 5	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 3 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Boon	1: 19 2: 76 ≥3: 5	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 Antikonvulsiva	vergleichbar
N165	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 3 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
N01102	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 Antikonvulsiva, Dosis stabil für mindestens 10 Wochen vor Studienbeginn	potentiell vergleichbar
Zhou	1: 27 – 31 2: 69 – 73	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens 1 Antikonvulsivum der ersten Wahl	potentiell vergleichbar
Oxcarbazepin				
OT/PE 1	1: 27 – 26 2: 46 – 52 3: 20 – 28 4: 0,3	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 3 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
PROSPER	1: 30 – 36 2: 50 – 56 3: 13 –15	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 3 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Perampanel				
208	1: 3 – 10 2: 63 – 70 3: 20 – 34	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mindestens 3 verschiedenen Antikonvulsiva. Zu Studienbeginn wurden die Patienten mit 1 – 3 Antikonvulsiva behandelt.	vergleichbar
304	1: 12 – 20 2: 53 – 61 3: 25 – 35	Informationen nicht spezifiziert; die durchschnittliche	Anfälle trotz Behandlung mit 2 vorangegangenen Antikonvulsiva. Zu Studienbeginn wurden die	vergleichbar

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Anzahl begleitender und vorangegangener Antikonvulsiva war über alle Gruppen 2,8±1.2	Patienten mit stabilen Dosen von bis zu 3 Antikonvulsiva behandelt.	
305	1: 7 – 13 2: 47 – 53 3: 40 – 35	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz Behandlung mit mindestens 2 vorangegangenen Antikonvulsiva. Zu Studienbeginn wurden die Patienten mit stabilen Dosen von bis zu 3 Antikonvulsiva behandelt.	vergleichbar
306	1: 11 – 16 2: 49 – 51 3: 36 – 39	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens 2 verschiedenen Antikonvulsiva innerhalb der letzten 2 Jahre	vergleichbar
335	1: 5 – 9 2: 34 – 42 3: 51 – 55 4: 0 – 1	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens 2 vorangegangene Antikonvulsiva innerhalb der letzten 2 Jahre. Zu Studienbeginn werden die Patienten mit stabilen Dosen von 1 – 3 begleitenden Antikonvulsiva behandelt	vergleichbar
Pregabalin				
A008112	1: 22 – 24 2: 49 – 55 3: 23 – 29 4: 0 – 2 5: 0,7	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva: Abbruch wegen mangelnder Wirksamkeit: 4,06 – 4,12 Antikonvulsiva Abbruch wegen Nebenwirkungen: 0,71 – 0,87 Antikonvulsiva Abbruch aus anderen Gründen: 0,92 – 0,91 Antikonvulsiva	Anfälle trotz der Behandlung mit wirksamen Dosen von mindestens 3 Antikonvulsiva aus mindestens 2 Antikonvulsiva-Klassen für mindestens 3 Monate	vergleichbar
A0081079	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	nicht vergleichbar
A0081194	1: 26 – 30 2: 43- 50 3: 18 – 24 4: 3	0: 24,0 – 29 1: 15 – 25 2: 18 – 26	Anfälle trotz der Behandlung mit 2 vorangegangenen Antikonvulsiva. Patienten wurden zu Studienbeginn mit	nicht vergleichbar

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
		3: 10 – 16 >4: 19 – 22	stabilen Dosen von 1 – 3 begleitenden Antikonvulsiva behandelt.	
1008-157	1: 20 – 26 (Ø 23) 2: 47 – 53 3: 21 – 28 >3: 1 – 2	Informationen nicht spezifiziert.	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 3 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Topiramat				
Zhang	1: 9 – 10 2: 43 – 44 3: 48	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit stabilen Dosen von 1 – 3 Antikonvulsiva	vergleichbar
Meador	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit einer Carbamazepin-Monotherapie	nicht vergleichbar
Faught	1: 33 – 36 2: 64 – 67	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit therapeutischen Antikonvulsiva-Plasma-Konzentrationen	potentiell vergleichbar
Valproinsäure				
Gram	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Meador	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit einer Carbamazepin Monotherapie	nicht vergleichbar
Crawford	1: 44 2: 72	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit verschiedenen Kombinationen gängiger Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Iivanainen	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit Carbamazepin Monotherapie	nicht vergleichbar
88-194	Durchschnittliche Antikonvulsiva: 3,1	0: 50 Unbekannte Anzahl an vorangegangene Antikonvulsiva: 24	Anfälle trotz der Behandlung mit Carbamazepin oder Phenytoin Monotherapie	nicht vergleichbar
Zonisamid				
Sackellares	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit mindestens 1 aber nicht mehr als 2 der folgenden Antikonvulsiva: Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon	nicht vergleichbar

Studie	Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva N: [%]	Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva N: [%]	Einschlusskriterien	Prüfung Ähnlichkeit[1]
922	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 Antikonvulsiva	potentiell vergleichbar
Brodie1	1: 18 – 30 (Ø 24) 2: 38 – 57 3: 22 – 30 >3: 2 – 3	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 3 Antikonvulsiva	nicht vergleichbar
Brodie2	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 vorangegangenen Antikonvulsiva und es wurden keine Änderungen an den Dosierungen für die letzten 3 Monate vorgenommen.	nicht vergleichbar
Lu	Informationen nicht spezifiziert	Informationen nicht spezifiziert	Anfälle trotz der Behandlung mit 1 – 2 vorangegangenen Antikonvulsiva in den letzten 3 Monaten. Zu Studienbeginn werden die Patienten mit stabilen Dosen von 1 – 2 Antikonvulsiva.	potentiell vergleichbar

[1] Ergebnis der Ähnlichkeitsprüfung (vergleichbar, potentiell vergleichbar, nicht vergleichbar [=Ausschluss]), vgl. Abschnitt 4.2.5.6.

Tabelle 4-31 zeigt eine Übersicht zur Anzahl vorangegangener und begleitender Antikonvulsiva, sowie ggf. in der jeweiligen Studie enthaltene Einschlusskriterien zur Vortherapie. Diese Angaben werden verwendet, um die Ähnlichkeit der Studien in Bezug auf die Vortherapie zu prüfen (vgl. Abschnitt 4.2.5.6). Zudem wird in diesem Prüfungsschritt die Unsicherheit berücksichtigt, die sich bei der Selektion relevanter Studien durch fehlende Informationen zur Vortherapie ergeben (vgl. Unsicherheiten durch fehlende Informationen zur Anzahl vorangegangener Antikonvulsiva auf S. 76ff).

Um für den indirekten Vergleich eingeschlossen bzw. berücksichtigt zu werden, mussten die Populationen der identifizierten Studien mit Wirkstoffen der zVT vergleichbar zur Population der Cenobamat-Studie C017 sein.

Zudem sollten alle Studien (Cenobamat und zVT) die Voraussetzung des Anwendungsgebiets von Cenobamat erfüllen, dass eine Behandlung nur bei unzureichender Kontrolle der Anfälle **trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva** erlaubt.

Konkret wurden Studien anhand dieses Kriteriums dann als vergleichbar angesehen, wenn entweder aus den Baseline-Werten klar hervorging, dass ≥80 % der Patienten in der Studie 2 oder mehr Antikonvulsiva als vorangegangene oder als begleitende Therapie erhalten hatten, oder wenn aus den Einschlusskriterien der Studie klar hervorging, dass nur Patienten mit mindestens 2 Antikonvulsiva in ihrer Vorgeschichte eingeschlossen wurden (vgl. Abbildung

4-9). Der Grenzwert von 80 % ergab sich hierbei aus der allgemeinen Voraussetzung bei der Studienselektion, dass mindestens dieser Anteil der Patienten in einer relevanten Studie das jeweilige Einschlusskriterium erfüllen sollte (vgl. Abschnitt 4.2.2).

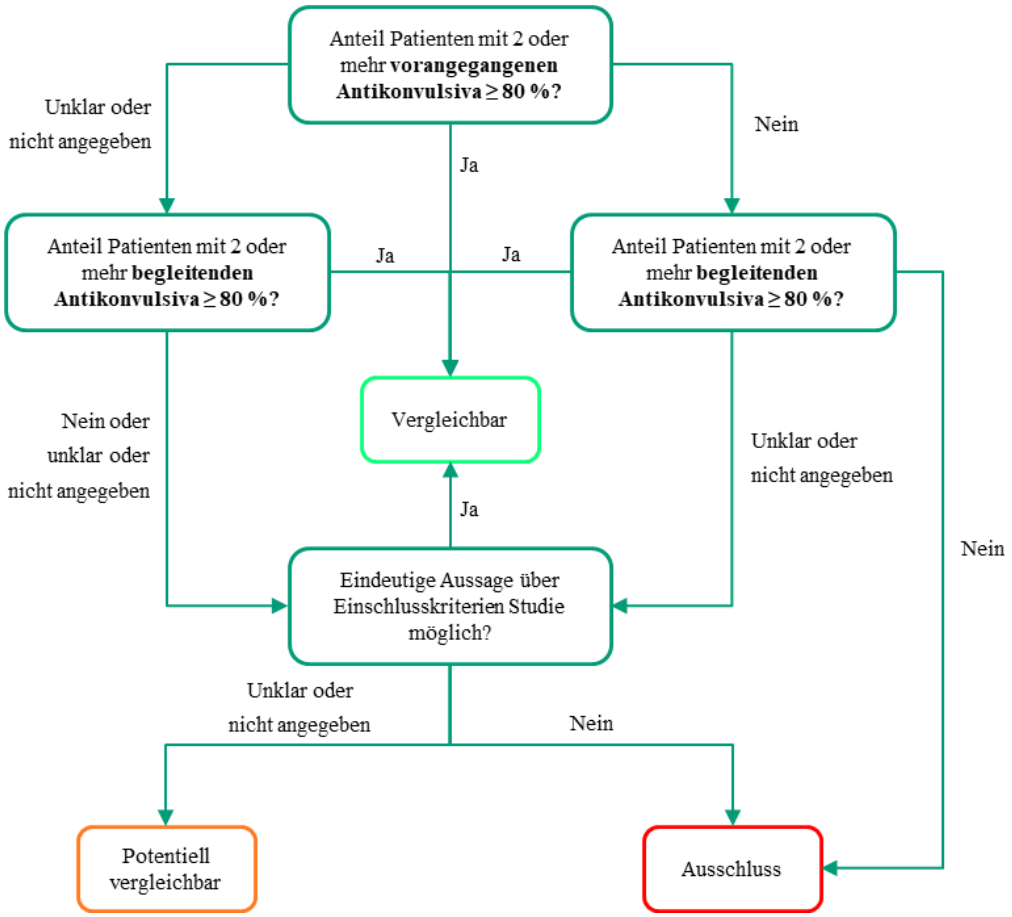


Abbildung 4-9: Indirekter Vergleich – Entscheidungsbaum zur Bewertung von Studien hinsichtlich der vorangegangenen Therapie mit Antikonvulsiva (vgl. Selektionskriterium 1)

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der Studie C017 waren ≥ 80% der eingeschlossenen Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen Antikonvulsiva behandelt. Demnach entspricht die Patientenpopulation in der Studie C017 den Anforderungen der begleitenden und vorangegangenen Antikonvulsiva; sie wurde demnach für den indirekten Vergleich eingeschlossen.

Studien der zVT-Antikonvulsiva

Brivaracetam

Die Patientenpopulation der Brivaracetam-Studien **1254** wurde zu ≥ 80% entweder mit ≥ 2 begleitenden oder mit ≥ 2 vorangegangenen Antikonvulsiva behandelt.

Die Patientenpopulation der Studie wird im Hinblick auf die Vortherapie der Patienten mit Antikonvulsiva als **vergleichbar** zur Cenobamat-Studie C017 bewertet.

Eslicarbazepin

Informationen zu der Behandlung mit vorangegangenen Antikonvulsiva stehen für die Eslicarbazepin-Studien **301, 302, 303 oder 304** aus den identifizierten Quellen nicht zur Verfügung. In keiner der angegebenen Studien wurden die eingeschlossenen Patienten zu ≥ 80% mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt. Auch die Angaben aus den Einschlusskriterien der Studien lassen keine eindeutige Bewertung der Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zu.

Demnach wurden alle Eslicarbazepin-Studien 301, 302, 303 oder 304 im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapien der Patientenpopulationen im Vergleich zu den Patienten in C017 als **potentiell vergleichbar** bewertet.

Gabapentin

In den Gabapentin-Studien von **Sivenius, Leach, The UK Gabapentin Study Group und The US Gabapentin Study Group** wurden entweder nicht ausreichend Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen oder begleitenden Antikonvulsiva behandelt oder die Informationen standen aus den identifizierten Quellen nicht zur Verfügung. Auch die jeweiligen Abschnitte der Einschlusskriterien lassen keine eindeutige Bewertung der Vergleichbarkeit zu.

Deshalb wurden die Studien von Sivenius, Leach, der The UK Gabapentin Study Group und der The US Gabapentin Study Group im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapien der jeweiligen Patientenpopulationen zu derer der Cenobamat-Studien als **potentiell vergleichbar** bewertet.

Lediglich in der Studie **Yamauchi** konnte die Antikonvulsiva-Therapie der eingeschlossenen Patienten als **vergleichbar** mit der Therapie der Patienten aus den Cenobamat-Studien bewertet werden.

Lacosamid

Die Patientenpopulation der Lacosamid-Studie **0008** wurde im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie als **nicht vergleichbar** zu C017 bewertet, da < 80% der Patienten mit begleitenden oder vorangegangenen Antikonvulsiva behandelt wurden.

Die Patienten der Lacosamid-Studie **0754** und **0755** wurden zu ≥ 80% mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt und wurden deshalb im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapien der eingeschlossenen Patienten als **vergleichbar** zur Population von C017 bewertet.

Ebenso **vergleichbar** ist die Antikonvulsiva-Therapie der Lacosamid-Studie **0667**. Hier geben die entsprechenden Abschnitte der Einschlusskriterien der Studie den Hinweis, dass alle eingeschlossenen Patienten mit ≥ 2 Antikonvulsiva vorbehandelt sein mussten, um in die Studie aufgenommen zu werden.

Lamotrigin

Die Patientenpopulationen der Lamotrigin-Studien **Binnie** und **Sander** wurden zu ≥ 80% mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt und sind demnach im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie der Patienten mit der Cenobamat-Studie C017 **vergleichbar**.

Zu den Lamotrigin-Studien **Naritoku**, **Messenheimer** und **The US Lamotrigine Protocol 05 Clinical Trials Group** stehen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zur Verfügung. Zu den begleitenden Antikonvulsiva stehen für diese Studien entweder ebenfalls keine Informationen zur Verfügung oder der Anteil der Patienten ist < 80%. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, werden die Studien Naritoku, Messenheimer und The US Lamotrigine Protocol 05 Clinical Trials Group als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Die Informationen über die Einschlusskriterien der Lamotrigin-Studie **A008112** ergeben, dass die eingeschlossenen Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Antikonvulsiva vor Studienbeginn behandelt sein mussten. Demnach wurde auch hier die Patientenpopulation der Lamotrigin-Studie A008112 im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapien als **vergleichbar** zu C017 bewertet werden.

Levetiracetam

Die Patientenpopulationen der Levetiracetam-Studien **N01221**, **Shorvon** und **Boon** wurden mit ≥ 80% mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt und sind demnach im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie der Patienten in der Cenobamat-Studie C017 **vergleichbar**.

Die Informationen über die Einschlusskriterien der Levetiracetam-Studien **Tsai**, **N132** und **Ben-Menachem** ergeben, dass die eingeschlossenen Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen Antikonvulsiva vor Studienbeginn behandelt sein mussten. Demnach wurden die Patientenpopulationen der Levetiracetam-Studien Tsai, N132 und Ben-Menachem im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie mit Patientenpopulation von C017 als **vergleichbar** bewertet.

Zu den Levetiracetam-Studien **Betts**, **Xiao**, **N01235**, **N165**, **N01102** und **Zhou** stehen in den Quellen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zur Verfügung. Zu den begleitenden Antikonvulsiva stehen für diese Studien entweder ebenfalls keine Informationen zur Verfügung oder der Anteil der Patienten ist < 80%. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, werden die Studien Betts, Xiao, N01235, N165, N01102 und Zhou als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Oxcarbazepin

Zu den Oxcarbazepin-Studien **OT/PE-1** und **PROSPER** stehen in den Quellen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zur Verfügung. In beiden Studien beträgt der Anteil an Patienten mit ≥2 begleitenden Antikonvulsiva weniger als 80 %. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, werden die Studien OT/PE-1 und PROSPER als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Perampanel

Die Patientenpopulationen der Perampanel-Studien **208**, **304**, **305**, **306** und **335** wurden mit ≥ 80% mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt und wurden demnach im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie der Patienten der Cenobamat-Studien als **vergleichbar** bewertet.

Pregabalin

Die Informationen über die Einschlusskriterien der Pregabalin-Studie **A008112** ergeben, dass die eingeschlossenen Patienten mit ≥ 2 vorangegangenen Antikonvulsiva (≥ 3 vorangegangene Antikonvulsiva in Studie A008112) vor Studienbeginn behandelt sein mussten. Demnach wurde die Patientenpopulation der Pregabalin-Studie A008112 im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie als **vergleichbar** zu C017 bewertet.

Über die Antikonvulsiva-Therapie der Patientenpopulation der Pregabalin-Studie **A0081079** sind keine Informationen verfügbar, weshalb die Studie ebenfalls als **nicht vergleichbar** zur Patientenpopulation von C017 bewertet wird.

Ebenfalls **nicht vergleichbar** im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie der eingeschlossenen Patienten ist die Studie **A0081194**, in der weniger als 80 % der Patienten mit ≥2 begleitenden oder ≥2 vorangegangenen Antikonvulsiva behandelt wurden.

Zur Pregabalin-Studie 1008-157 stehen in den Quellen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zur Verfügung. Der Anteil an Patienten mit ≥2 begleitenden Antikonvulsiva betrug weniger als 80 %. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, wird die Studie 1008-157 als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Topiramat

Die Patientenpopulation der Topiramat-Studie Zhang wurde mit ≥ 80 % mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt und war demnach im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie der Patienten in der Cenobamat-Studie C017 **vergleichbar**.

Die Patientenpopulation der Topiramat-Studie **Meador** wurde im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie im Vergleich zu der Patientenpopulation aus den Cenobamat-Studien als **nicht vergleichbar** bewertet. Es sind keine Informationen über die Anzahl der begleitenden oder vorangegangenen Antikonvulsiva verfügbar und die relevanten Abschnitte der Einschlusskriterien geben an, dass Patienten zu Studienbeginn mit stabilen Dosen einer Carbamazepin-Monotherapie behandelt wurden.

Zur Topimarat-Studie **Faught** stehen in den Quellen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zur Verfügung. Der Anteil an Patienten mit ≥2 begleitenden Antikonvulsiva betrug weniger als 80 %. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, wird die Studie Faught als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Valproinsäure

Die Patientenpopulationen der Valproinsäure-Studien **Meador**, **Iivanainen** und **88-194** werden im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie als **nicht vergleichbar** zur Patientenpopulation der Cenobamat-Studie C017 angesehen. Es sind keine Informationen über die Anzahl der begleitenden oder vorangegangenen Antikonvulsiva verfügbar und die relevanten Abschnitte der Einschlusskriterien geben an, dass Patienten zu Studienbeginn mit stabilen Dosen einer Carbamazepin-Monotherapie behandelt wurden (Carbamazepin- oder Phenytoin-Monotherapie in Studie 88-194).

Zu den Valproinsäure-Studien **Gram** und **Crawford** stehen in den Quellen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva zur Verfügung. Der Anteil an Patienten mit ≥2 begleitenden Antikonvulsiva betrug in beiden Studien weniger als 80 % oder war nicht genau bekannt. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, werden die Studien Gram und Crawford als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Zonisamid

Die Patientenpopulationen der Zonisamid-Studien **Sackellares, Brodie1** und **Brodie2** wurden im Hinblick auf die Antikonvulsiva-Therapie als **nicht vergleichbar** zur Patientenpopulation in C017 bewertet. Es sind keine Informationen über die Anzahl der begleitenden oder vorangegangenen Antikonvulsiva verfügbar und die relevanten Abschnitte der Einschlusskriterien geben an, dass die Patienten zu Studienbeginn mit stabilen Dosen von nicht mehr als 2 Antikonvulsiva behandelt wurden.

Zu den Zonisamid-Studien **922** und **Lu** stehen in den Quellen keine Informationen zur Anzahl der vorangegangenen und der begleitenden Antikonvulsiva zur Verfügung. Da auch aufgrund der Einschlusskriterien keine genaue Aussage zur Vortherapie mit Antikonvulsiva möglich ist, werden die Studien Gram und Crawford als nur **potentiell vergleichbar** gewertet.

Resultierender Studienpool

Nach Bewertung der Vergleichbarkeit der Studien im Hinblick auf die Vortherapie mit Antikonvulsiva gemäß der in Abschnitt 4.2.5.6 beschriebenen Methodik ergeben sich die in Abbildung 4-10 dargestellten Studienpools 1 und 2.

Von den insgesamt **56** bewerteten Studien mit Wirkstoffen der zVT, wurden **21** als **vergleichbar** und **25** als **potentiell vergleichbar** zur Cenobamat-Studie C017 bewertet.

10 Studien der ursprünglich identifizierten Studien wurden als **nicht vergleichbar** bewertet und werden daher in den nachfolgenden Abschnitten nicht mehr berücksichtigt. Es handelt sich dabei um die folgenden Studien:

- Lacosamid: 0008
- Pregabalin: A0081079, A0081194
- Topiramat: Meador

- Valproinsäure: Meador, Iivanainen, 88-194
- Zonisamid: Sackellares, Brodie1, Brodie2

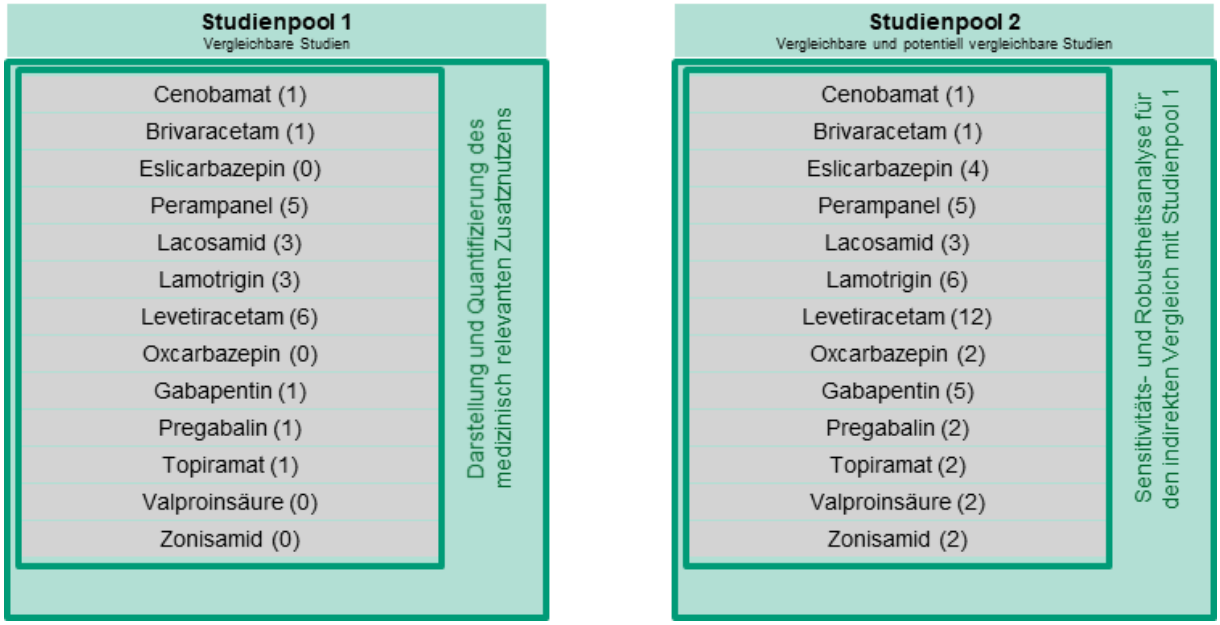


Abbildung 4-10: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Therapien

4.3.2.1.2.1.2 Vergleichbarkeit weiterer Effektmodifikatoren

Im Folgenden wurden die Studien aus Abschnitt 4.3.2.1.2.1.1 anhand weiterer Studien- und Interventionscharakteristika (vgl. Tabelle 4-32) auf ihre Vergleichbarkeit zu C017 analysiert. Im nächsten Schritt wurde dann die Vergleichbarkeit der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulationen verglichen (vgl. Tabelle 4-33). In beiden Schritten wurden jeweils nur diejenigen Studien berücksichtigt, die im vorangegangenen Schritt als vergleichbar oder potentiell vergleichbar bewertet wurden.

Studien- und Interventionscharakteristika

In einem ersten Schritt der Überprüfung der Ähnlichkeit der zuvor als vergleichbar und potentiell vergleichbar bewerteten Studien aus Abschnitt 4.3.2.1.2.1 wurde die Eignung bezüglich der in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellten Studien- und Interventionscharakteristika untersucht. Dies umfasste vor allem die Frage, ob Studie hinsichtlich Studiendesign und Dauer des Beobachtungszeitraums ausreichend vergleichbar waren. Ebenso wurden etwaige Unsicherheiten im Hinblick auf die empfohlene Anwendung des jeweiligen Wirkstoffs berücksichtigt. Als Ergebnis der Prüfung wurden die Studien wie im Prüfschritt zuvor als vergleichbar, potentiell vergleichbar oder nicht vergleichbar klassifiziert.

In Tabelle 4-32 sind die zur Verfügung stehenden Informationen zu Aufbau der Studienphasen sowie verwendeten Dosierungen der jeweiligen Interventionsarme der als potentiell relevant identifizierten Studien dargestellt.

Tabelle 4-32: Indirekter Vergleich – Studien- und Interventionscharakteristika

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
Cenobamat						
C017	Woche 1 waren Dosisreduktion verboten. Patienten mit signifikanten Verträglichkeitsproblemen brachen die Behandlung ab. Ab Woche 2 wurden Dosisreduktion erlaubt. Patienten behielten die reduzierte Dosis für ≥ 7 Tage und bis zu 13 Tagen. Alle Dosierungen wurden einmal morgens eingenommen. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Zeitpunkt und individuelle Dosierung konnten vom Studienarzt angepasst werden, jedoch nicht die Gesamt-Tagesdosis und die Dosis-Frequenz. 100 mg Cenobamat Titrationsphase: 1. Woche: 50 mg/Tag 2. Woche: 100 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-18. Woche: 100 mg/Tag 200 mg Cenobamat Titrationsphase 1. Woche: 50 mg/Tag 2. Woche: 100 mg/Tag 3. Woche: 150 mg/Tag 4. Woche: 200 mg/Tag Erhaltungsphase:	8	6	12	18	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	5.-18. Woche: 200 mg/Tag 400 mg Cenobamat Titrationsphase 1. Woche: 50 mg/Tag 2. Woche: 100 mg/Tag 3. Woche: 150 mg/Tag 4. Woche: 200 mg/Tag 5. Woche: 300 mg/Tag 6. Woche: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-13. Woche: 400 mg/Tag Placebo: Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 7.-13. Woche: Placebo In der 6-wöchigen Titrationsphase waren patientenindividuelle Anpassungen der Dosierung ab Woche 2 möglich. Im Falle eine Dosisreduktion wurden die Patienten mindestens 7 und maximal 13 Tage mit der reduzierten Dosis Cenobamat behandelt, bevor erneut eine Dosissteigerung vorgenommen wurde. Falls in Woche 1 untragbare Nebenwirkungen auftraten, wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.					

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
Brivaracetam						
1254	Alle Dosierungen werden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Eine Reduzierung der Dosis nach Verträglichkeit konnte einmal während der Titrationsphase für alle Patienten mit Dosierungen >20 mg/Tag erfolgen. Patienten wurden mit den letzten Dosierungen der Titrationsphase für die gesamte Behandlungsphase behandelt. 20-150 mg/Tag Brivaracetam: Titrationsphase: 1.-2. Woche: 20 mg/Tag 3.-4. Woche: 50 mg/Tag 4.-6. Woche: 100 mg/Tag 7.-8. Woche: 150 mg/Tag Erhaltungsphase: 9.-16. Woche: 150 mg/Tag Placebo: Titrationsphase: 1.-8. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 9.-16. Woche: Placebo	4	8	8	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
Eslicarbazepin						
301	Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich eingenommen. Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. 400 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Woche: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 400 mg/Tag 800 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1. Woche: 400 mg/Tag 2. Woche: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 800 mg/Tag 1200 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1. Woche: 400 mg/Tag 2. Woche: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 1200 mg/Tag	8	2	12	14	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Placebo Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 3-14. Woche: Placebo					
302	Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-4 begleitenden Antikonvulsiva. 400 mg Eslicarbazepin Titrations- und Behandlungsphase: 1.-14. Woche: keine Angaben 800 mg Eslicarbazepin Titrations- und Behandlungsphase: 1.-14. Woche: 800 mg/Tag 1200 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Woche: 800 mg/Tag Behandlungsphase: 3.-14. Woche: 1200 mg/Tag Placebo Titrations- und Behandlungsphase: 1.-14. Woche: Placebo	8	0 - 2	k. A.	14	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
303	Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-4 begleitenden Antikonvulsiva. 800 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Woche: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 800 mg/Tag 1200 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Woche: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 1200 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: Placebo	8	2	12	18	vergleichbar
304	Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva.	8	2	12	k. A.	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	800 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1. Woche: 400 mg/Tag 2. Woche: 800 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 800 mg/Tag 1200 mg Eslicarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Woche: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 1200 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: Placebo					
Gabapentin						
Yamauchi	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 3-mal täglich gegeben. 1200 mg Gabapentin Titrationsphase:	12	1-3 Tage	12	12	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	1. Tag: 600 mg/Tag 2. Tag: 1200 mg/Tag Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1200 mg/Tag 1200 mg Gabapentin Titrationsphase: 1. Tag: 600 mg/Tag 2. Tag: 1200 mg/Tag 3. Tag: 1800 mg/Tag Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1800 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-3. Tag: Placebo Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: Placebo					
Sivenius	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva Alle Dosierungen werden 3-mal täglich gegeben. 900 mg Gabapentin Titrationsphase: 1. Tag: 450 mg/Tag 2. Tag: 900 mg/Tag	12	2 Tage	12	12	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 900 mg/Tag 1200 mg Gabapentin Titrationsphase: 1. Tag: 600 mg/Tag 2. Tag: 1200 mg/Tag Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1200 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-2. Tag: Placebo Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: Placebo					
Leach	Alle Dosierungen wurden 3-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva 1200 mg Gabapentin Titrationsphase: schrittweise erhöhte Dosierung, keine Angaben zur Dosierung (4 Wochen) Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1200 mg/Tag 1800 mg Gabapentin	4	k. A.	k. A.	12 (12)[2]	potentiell vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Titrationsphase: schrittweise erhöhte Dosierung, keine Angaben zur Dosierung (4 Wochen) Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1800 mg/Tag 2400 mg Gabapentin Titrationsphase: schrittweise erhöhte Dosierung, keine Angaben zur Dosierung (4 Wochen) Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 2400 mg/Tag Placebo Titrationsphase: Placebo Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: Placebo					
The UK Gabapentin Study	Alle Dosierungen wurden 3-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. 1200 mg Gabapentin Titrationsphase: 1.-2. Woche: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 1200 mg/Tag Placebo	12	2	12	14	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: Placebo					
The US Gabapentin Study	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva Alle Dosierungen wurden 3-mal täglich gegeben. 600 mg Gabapentin Titrationsphase: 1. Tag: 300 mg/Tag 2. Tag: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 1.-12.Woche: 600 mg/Tag 1200 mg Gabapentin Titrationsphase: 1. Tag: 600 mg/Tag 2. Tag: 1200 mg/Tag Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1200 mg/Tag 1800 mg Gabapentin Titrationsphase: 1. Tag: 600 mg/Tag 2. Tag: 1200 mg/Tag	12	2-3 Tage	12	12	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	3. Tag: 1800 mg/Tag Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1800 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-3. Tag: Placebo Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: Placebo					
Lacosamid						
0667	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich eingenommen. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva 200 mg Lacosamid Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo 5. Woche: 100 mg/Tag 6. Woche: 200 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 200 mg/Tag 400 mg Lacosamid Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo	8	6	12	18.	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	3. Woche: 100 mg/Tag 4. Woche: 200 mg/Tag 5. Woche: 300 mg/Tag 6. Woche: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 400 mg/Tag 600 mg Lacosamid Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 300 mg/Tag 4. Woche: 400 mg/Tag 5. Woche: 500 mg/Tag 6. Woche: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 600 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: Placebo					
0754	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich eingenommen. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva	8	6	12	18	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	400 mg Lacosamid Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 300 mg/Tag 4.-6. Woche: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 400 mg/Tag 600 mg Lacosamid Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 300 mg/Tag 4. Woche: 400 mg/Tag 5. Woche: 500 mg/Tag 6. Woche: 600 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 600 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo Erhaltungsphase:					

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	7.-19. Woche: Placebo					
0755	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich eingenommen. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva 200 mg Lacosamid Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo 3. Woche: 100 mg/Tag 4. Woche: 200 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 200 mg/Tag 400 mg Lacosamid Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 300 mg/Tag 4. Woche: 400 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 400 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase:	8	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	5.-16. Woche: Placebo					
Lamotrigin						
A008112	Lamotrigin-Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva. 300/400 mg Lamotrigin Titrationsphase: 1.-5. Woche: Dosiserhöhung bis 300 mg/Tag, genaues Schema unklar. Erhaltungsphase: Phase 1: 5.-11. Woche: 300 mg/Tag Phase 2: 11.-17. Woche: 400 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-5. Woche: Placebo Erhaltungsphase: Phase 1: 5.-11. Woche: Placebo Phase 2: 11.-17. Woche: Placebo	6	1/5	10/6	17	vergleichbar
Naritoku	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Exakte Dosierungen der Titrationsphase und Erhaltungsphase unbekannt.	k. A.	7	12	19	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Lamotrigin-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung.					
Binnie2	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-4 begleitenden Antikonvulsiva Die Dosierung von Lamotrigin wurde auf 100 mg/Tag verringert, wenn Patienten mit Valproinsäure begleitet behandelt wurden. Die Dosierung von Lamotrigin wurde auf 75 mg/Tag verringert, wenn Patienten mit Valproinsäure als Monotherapie begleitet behandelt wurden. 200 mg Lamotrigin Titrationsphase: Keine Angaben zum genauen Titrationsschema Erhaltungsdosis: 1.-12. Woche: 200 mg/Tag Placebo: Titrationsphase: Keine genauen Angaben zum genauen Titrationsschema Erhaltungsdosis: 1.-12. Woche: Placebo	8	Keine klaren Angaben, allerdings gab es eine Titration	12 (12)[2]	k. A.	vergleichbar
Messen-heimer	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. 400 mg Lamotrigin Erhaltungsphase: 1.-3. Tag: 100 mg/Tag	8	0 (4 Wochen zum Cross-Over)	14 (14)	28	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	4.-7. Tag: 200 mg/Tag 2. Woche: 300 mg/Tag 3.-14. Woche: 400 mg/Tag Placebo Erhaltungsphase: 1.-14. Woche: Placebo					
Sander	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Die Lamotrigin-Dosierung war abhängig von der Art der begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 150-300 mg Lamotrigin Titrationsphase: Ohne begleitende Valproinsäure 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag Mit begleitender Valproinsäure 1. Woche: 50 mg/Tag 2. Woche: 100 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-12. Woche: Plasmakonzentrationen von 0,5-3,0 µg/mL Placebo Titrationsphase:	8	2	12 (12)[2]	24	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	1.-2. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 3.-12. Woche: Placebo					
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 300 mg Lamotrigin Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 300 mg/Tag Erhaltungsphase: 4.-24. Woche: 300 mg/Tag 500 mg Lamotrigin Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 300 mg/Tag 4. Woche: 400 mg/Tag 5. Woche: 500 mg/Tag Erhaltungsphase: 6.-24. Woche: 500 mg/Tag Placebo	12	3-5	24	24	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Titrationsphase: 1.-5. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 6.-24. Woche: Placebo					
Levetiracetam						
Tsai	Behandlung mit 1-4 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 2000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: 2000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 3.-14. Woche: Placebo	8	2	12	14	vergleichbar
N01221	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1 – 3 begleitenden Antikonvulsiva. 500 mg Levetiracetam Titrationsphase:	12	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	1.-3. Woche: Placebo 4. Woche: 500 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-.16. Woche: 500 mg/Tag 1000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-3. Woche: Placebo 4. Woche: 1000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 1000 mg/Tag 2000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 2000 mg/Tag 3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 3000 mg/Tag					

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo					
Betts	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Die Erhaltungsdosierungen wurden ohne Titration gegeben. Behandlung mit bis zu 3 begleitenden Antikonvulsiva. 2000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-24. Woche: 2000 mg/Tag 3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-24. Woche: 4000 mg/Tag Placebo	1-4	0	24	24	Potentiell vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Titrations- und Erhaltungsphase: 1.-24. Woche: Placebo					
N132	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit mindestens 2 begleitenden Antikonvulsiva. 1000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 333 mg/Tag 3.-4. Woche: 666 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-18. Woche: 1000 mg/Tag 3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-18. Woche: 3000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-18. Woche: Placebo	12	4	14	18	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
Xiao	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 1000-3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 3000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo	8	4	12	16	vergleichbar
Shorvon	Behandlung mit maximal 2 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen werden 2-mal täglich gegeben. 1000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: Placebo 3.-4. Woche: 500 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 1000 mg/Tag	8	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	2000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 500 mg/Tag 3.-4. Woche: 1000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 2000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo					
Ben-Menachem	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-18. Woche: 3000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo	12	4	12	18	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Erhaltungsphase: 5.-18. Woche: Placebo Die Studie umfasste nach der Studienphase der Zusatzbehandlung eine Monotherapiephase mit 3000 mg/Tag Levetiracetam. Da diese Studienphase für die vorliegende Fragestellung nicht relevant ist, wird auf eine genauere Darstellung verzichtet.					
N01235	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Intervention ist eine Levetiracetam-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung. 1000 mg Levetiracetam Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: 1000 mg/Tag Placebo Erhaltungsphase: 1.-12. Woche: Placebo	8	0	12	12	Potentiell vergleichbar
Boon	Behandlung mit maximal 2 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 1000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-4. Woche: 1000 mg/Tag	8	4	12 (12)[2]	24	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Erhaltungsphase 4.-16. Woche: 1000 mg/Tag 2000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase 4.-16. Woche: 2000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo					
N165	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Zu den Dosierungsschemata aller Studienarme finden sich keine Angaben. 1000 mg Levetiracetam 3000 mg Levetiracetam Placebo	12	4	12	16	vergleichbar
N01102	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben.	8	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. 3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 3000 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo					
Zhou	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit mindestens 1 begleitenden Antikonvulsivum. 3000 mg Levetiracetam Titrationsphase: 1.-2. Woche: 1000 mg/Tag 3.-4. Woche: 2000 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 3000 mg/Tag Placebo	8	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo					
Oxcarbazepin						
OT/PE 1	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. 600 mg Oxcarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Tag: 600 mg/Tag 3.-14. Tag: 600 mg/Tag Erhaltungsphase 3.-27. Woche: 600 mg/Tag 1200 mg Oxcarbazepin Titrationsphase: 1.-2. Tag: 600 mg/Tag 3.-6. Tag: 1200 mg/Tag 7.-14. Tag: 1200 mg/Tag Erhaltungsphase 3.-27. Woche: 1200 mg/Tag 2400 mg Oxcarbazepin	8	2	24	28	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Titrationsphase: 1.-2. Tag: 600 mg/Tag 3.-6. Tag: 1200 mg/Tag 7.-14. Tag: 2400 mg/Tag Erhaltungsphase 3.-27. Woche: 2400 mg/Tag Placebo: Titrationsphase: 1.-14. Tag: Placebo Erhaltungsphase: 3.-27. Woche: Placebo					
PROSPER	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Oxcarbazepin-Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. 1200 mg Oxcarbazepin Titrationsphase: 1. Woche: 600 mg/Tag 2.-4. Woche: 1200 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 1200 mg/Tag 2400 mg Oxcarbazepin Titrationsphase:	8	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	1. Woche: 600 mg/Tag 2. Woche: 1200 mg/Tag 3. Woche: 1800 mg/Tag 4. Woche: 2400 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 2400 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo					
Perampanel						
208	Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. 12 mg Perampanel 1.-2. Woche: 2 mg/Tag 3.-4. Woche: 4 mg/Tag 5.-6. Woche: 6 mg/Tag 7.-8. Woche: 8 mg/Tag 9.-10. Woche: 10 mg/Tag 11.-12. Woche: 12 mg/Tag Erhaltungsphase:	8	12	4	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	13.-16. Woche: 12 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-12. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 13.-16. Woche: Placebo					
304	Behandlung mit bis zu 1 - 3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen werden 1-mal täglich gegeben. 8 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4.-6. Woche: 8 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 8mg/Tag 12 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4. Woche: 8 mg/Tag	6	6	13	19	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	5. Woche: 10 mg/Tag 6. Woche: 12 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 12 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: Placebo					
305	Behandlung mit bis zu 3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. 8 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4.-6. Woche: 8 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 8 mg/Tag 12 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag	6	6	13	19	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4. Woche: 8 mg/Tag 5. Woche: 10 mg/Tag 6. Woche: 12 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 12 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: Placebo					
306	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. 2 mg Perampanel Titrationsphase: 1.-6. Woche: 2 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 2 mg/Tag 4 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag	6	6	13	19	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	2.-6. Woche: 4 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 4 mg/Tag 8 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4.-6. Woche: 8 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 8 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: Placebo					
335	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 1-mal täglich gegeben. 4 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2.-6. Woche: 4 mg/Tag	6	6	13	19	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 4 mg/Tag 8 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4.-6. Woche: 8 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 8 mg/Tag 12 mg Perampanel Titrationsphase: 1. Woche: 2 mg/Tag 2. Woche: 4 mg/Tag 3. Woche: 6 mg/Tag 4. Woche: 8 mg/Tag 5. Woche: 10 mg/Tag 6. Woche: 12 mg/Tag Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: 12 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-6. Woche: Placebo					

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Erhaltungsphase: 7.-19. Woche: Placebo					
Pregabalin						
A008112	Lamotrigin-Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit ≥ 2 begleitenden Antikonvulsiva. 300/600 mg Pregabalin Titrationsphase: 1. Woche: Dosiserhöhung bis 300 mg/Tag, genaues Schema unklar. Erhaltungsphase: Phase 1: 2.-11. Woche: 300 mg/Tag Phase 2: 11.-17. Woche: 600 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-5. Woche: Placebo Erhaltungsphase: Phase 1: 5.-11. Woche: Placebo Phase 2: 11.-17. Woche: Placebo	6	1/5	10/6	17	vergleichbar
1008-157	Alle Dosierungen wurden 2-mal täglich gegeben. Behandlung mit 1 – 3 begleitenden Antikonvulsiva. 150-600 mg Pregabalin Behandlungsphase:	6	k. A.	k. A.	12	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	1.-2. Woche: 150 mg/Tag 3.-4. Woche: 300 mg/Tag 5.-8. Woche: 450 mg/Tag 9.-12. Woche: 600 mg/Tag 600 mg Pregabalin Behandlungsphase: 1.-12. Woche: 600 mg/Tag Placebo Behandlungsphase: 1.-12. Woche: Placebo					
Topiramat						
Zhang	Behandlung mit 1-3 begleitenden Antikonvulsiva. Tägliche Applikationsfrequenz unbekannt. 200 mg Topiramat Titrationsphase: 1. Woche: 25 mg/Tag 2. Woche: 50 mg/Tag 3. Woche: 75 mg/Tag 4. Woche: 100 mg/Tag 5. Woche: 125 mg/Tag 6. Woche: 150 mg/Tag	8	8	12	k. A.	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	7. Woche: 175 mg/Tag 8. Woche: 200 mg/Tag Erhaltungsphase: 9.-20. Woche: 200 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-8. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 9.-20. Woche: Placebo					
Faught	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. Alle Dosierungen wurden 1-mal bis 2-mal täglich gegeben. 200 mg Topiramat Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag Erhaltungsphase: 3.-12. Woche: 200 mg/Tag 400 mg Topiramat Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 400 mg/Tag	12	4	12	16	vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Erhaltungsphase: 4.-12. Woche: 400 mg/Tag 600 mg Topiramat Titrationsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2. Woche: 200 mg/Tag 3. Woche: 400 mg/Tag 4. Woche: 600 mg/Tag Erhaltungsphase. 5.-12. Woche: 600 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-12. Woche: Placebo					
Valproinsäure						
Gram	Alle Behandlung wurden 4-mal täglich gegeben. Dosierungsschemata sowie exakte Dosierungen sind unbekannt. Behandlung mit einer unbekannten Anzahl begleitender Antikonvulsiva. 20-25 mg/kg Valproinsäure	k. A.	4	8 (8)[2]	24	potentiell vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	Placebo					
Crawford	Behandlung mit 1 - 2 begleitenden Antikonvulsiva. Genaue Dosierung sowie Dosisschemata unbekannt. Titrationsphase: 1.-2. Woche: Progabid: 30 – 40 mg/kg pro Tag Valproinsäure: 25 – 30 mg/kg pro Tag Behandlungsphase: Patienten ohne klinisches Ansprechen und Nebenwirkungen wurden danach wöchentlich weiter erhöht: 3.-24. Woche: Progabid: 30 – 40 mg/kg pro Tag Valproinsäure: 25 – 30 mg/kg pro Tag Placebo	k. A.	k. A.	24 (24)[2]	48	potentiell vergleichbar
Zonisamid						
922	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. Baselinephase war einfach verblindet. 400 mg Zonisamid Behandlungsphase: 1.-5. Woche: 100 mg/Tag 6. Woche: 200 mg/Tag	4	k. A.	k. A.	20	nicht vergleichbar

Studie	Interventionscharakteristika Verwendete Dosierungen	Studiencharakteristika Behandlungszeiten in Wochen				Prüfung Ähnlichkeit[1]
		Baseline-Phase	Titrations-phase	Erhaltungs-phase	Doppel-blinde Behand-lungsphase	
	7. Woche: 300 mg/Tag 8.-20. Woche: 400 mg/Tag 400 mg Zonisamid Behandlungsphase: 1. Woche: 100 mg/Tag 2.-6. Woche: 200 mg/Tag 7. Woche: 300 mg/Tag 8.-20. Woche: 400 mg/Tag Placebo Behandlungsphase: 1.-12. Woche: Placebo 13. Woche: 100 mg/Tag Zonisamid 14. Woche: 200 mg/Tag Zonisamid 15. Woche: 300 mg/Tag Zonisamid 16.-20. Woche: 400 mg/Tag Zonisamid					

Studie	**Interventionscharakteristika** **Verwendete Dosierungen**	**Studiencharakteristika** **Behandlungszeiten in Wochen**				**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
		Baseline-Phase	**Titrations-phase**	**Erhaltungs-phase**	**Doppel-blinde Behand-lungsphase**	
Lu	Behandlung mit 1-2 begleitenden Antikonvulsiva. 300-400 mg Zonisamid Titrationsphase: 1.-2. Woche: 100 mg/Tag 3. Woche: 200 mg/Tag 4. Woche: 300 mg/Tag Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: 300-400 mg/Tag Placebo Titrationsphase: 1.-4. Woche: Placebo Erhaltungsphase: 5.-16. Woche: Placebo	12	4	12	16	vergleichbar

[1] Ergebnis der Ähnlichkeitsprüfung (vergleichbar, potentiell vergleichbar, nicht vergleichbar [=Ausschluss]), vgl. Abschnitt 4.2.5.6.

[2] Angabe in Klammer entspricht der Studiendauer der Cross-Over-Studienphase.

k. A.: keine Angabe

Für die Prüfung der Ähnlichkeitsannahme werden in diesem Schritt und im Folgenden ausschließlich die Informationen der Studienarme herangezogen, in denen die Patienten mit einer zugelassenen Dosierung behandelt wurden.

Brivaracetam

Die Studie **1254** wird hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Eslicarbazepin

Die Studien **301**, **302**, **303** und **304** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Gabapentin

Die Studien **Yamauchi**, **Sivenius**, **The UK Gabapentin Study**, **The US Gabapentin Study** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

In der Studie Leach wurden die eingeschlossenen Patienten mit Dosierungen von 1200 mg/Tag, 1800 mg/Tag und 2400 mg/Tag Gabapentin behandelt. Aus den zur Verfügung stehenden Informationen geht nicht eindeutig hervor, ob die Patienten in der Studie auf die entsprechenden Dosierungen titriert oder randomisiert wurden. Die Studie Leach wurde aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Titration als nur **potentiell vergleichbar** zur Cenobamat-Studie C017 bewertet.

Lacosamid

Die Studien **667**, **0754** und **0755** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Lamotrigin

Die Studien **A008112**, **Naritoku**, **Binnie2**, **Messenheimer**, **Sander** und **The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Levetiracetam

Die Studien **Tsai**, **N01221**, **N132**, **Xiao**, **Shorvon**, **Ben-Menachem**, **Boon**, **N165**, **N01102** und **Zhou** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

In der Studie **Betts** wurden die eingeschlossenen Patienten mit Dosierungen von 2.000 mg/Tag und 4.000 mg/Tag Levetiracetam behandelt. Aus den zur Verfügung stehenden Informationen geht hervor, dass die Patienten in der Studie auf die entsprechenden Dosierungen randomisiert wurden. Eine Titration von Levetiracetam ist laut Fachinformation nicht per se vorgesehen, jedoch beträgt die empfohlene therapeutische Initialdosis 1.000 mg/Tag und ist damit geringer als die in der Studie verwendete Initialdosis von 2.000 mg/Tag [8]. Es bestehen demnach

Unsicherheiten, ob die Dosierempfehlungen der Fachinformation in der Studie korrekt umgesetzt wurden. Die Studie Betts wird daher als nur **potentiell vergleichbar** zu C017 angesehen.

In der Studie **N01235** wurden die eingeschlossenen Patienten mit einer Levetiracetam-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung in einer Dosierung von 1.000 mg/Tag behandelt. Für die in der Studie verwendete Levetiracetam-Formulierung besteht in Deutschland keine Zulassung. Aus diesem Grund wird die Studie N01235 lediglich als **potentiell vergleichbar** zu C017 angesehen.

Oxcarbazepin

Die Studien **OT/PE-1** und **PROSPER** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Perampanel

Die Studien **208**, **304**, **305**, **306** und **335** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Pregabalin

Die Studien **A008112** und **1008-157** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Topiramat

Die Studien **Zhang** und **Faught** wurden hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Valproinsäure

In den Studien **Gram** und **Crawford** wurden die Patienten auf die Erhaltungsdosis titriert und in einer anschließenden Erhaltungsphase über 8–24 Wochen behandelt. Aus den zugrundeliegenden Informationen geht jedoch nicht klar hervor mit welchen genauen Dosierungen die Patienten während der Titration und in der Erhaltungsphase behandelt wurden. In den Publikationen enthalten ist lediglich eine körpergewichtsbezogene Spanne ohne Angabe des durchschnittlichen Körpergewichts der Patienten. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten bezüglich der tatsächlich in den Studien verwendeten Dosierungen von Valproinsäure, wurden die Studien lediglich als **potentiell vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 bewertet.

Zonisamid

Die Studie **Lu** wurde hinsichtlich ihrer Studien- und Interventionscharakteristika als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

In der Studie **922** wurden die eingeschlossenen Patienten auf drei Studienarme aufgeteilt: ein Studienarm erhielt Placebo, die beiden anderen Studienarme erhielten Zonisamid in einer Dosierung von 400 mg/Tag, jedoch nach unterschiedlichen Titrationsschemen. Die Länge der

Titrationsphasen betrug in beiden Zonisamid-Armen 7 Wochen. An die jeweilige Titrationsphase schloss sich eine Erhaltungsphase von 13 Wochen an. Die Dauer der placebokontrollierten Phase betrug 12 Wochen von Beginn der Titration an, anschließend wechselten die Patienten ebenfalls auf eine Zonisamid-Behandlung. Placebokontrollierte Ergebnisse in der Erhaltungsphase stehen demnach für die Studie 922 nur über einen Zeitraum von 5 Wochen zur Verfügung (12 Wochen Gesamtbehandlung, davon 7 Wochen Titrationsphase). Aufgrund der dadurch für den indirekten Vergleich unzureichenden Länge der placebokontrollierten Phase wird die Studie 922 daher als **nicht vergleichbar** zu C017 bewertet.

Resultierender Studienpool

Nach Bewertung der Vergleichbarkeit der Studien im Hinblick auf Studien- und Interventionscharakteristika gemäß der in Abschnitt 4.2.5.6 beschriebenen Methodik ergeben sich die in Abbildung 4-11 dargestellten Studienpools 1 und 2.

Von den insgesamt **46** bewerteten Studien mit Wirkstoffen der zVT, wurden nach diesem Schritt **21** insgesamt als **vergleichbar** und **24** insgesamt als **potentiell vergleichbar** zur Cenobamat-Studie C017 bewertet. Innerhalb der 45 vergleichbaren oder potentiell vergleichbaren Studien hat sich damit keine Veränderung hinsichtlich der Gesamtbewertung ergeben.

1 Studie wurde in diesem Schritt als **nicht vergleichbar** bewertet und wird daher in den nachfolgenden Abschnitten nicht mehr berücksichtigt. Es handelt sich dabei um die folgende Studie:

- Zonisamid: 922

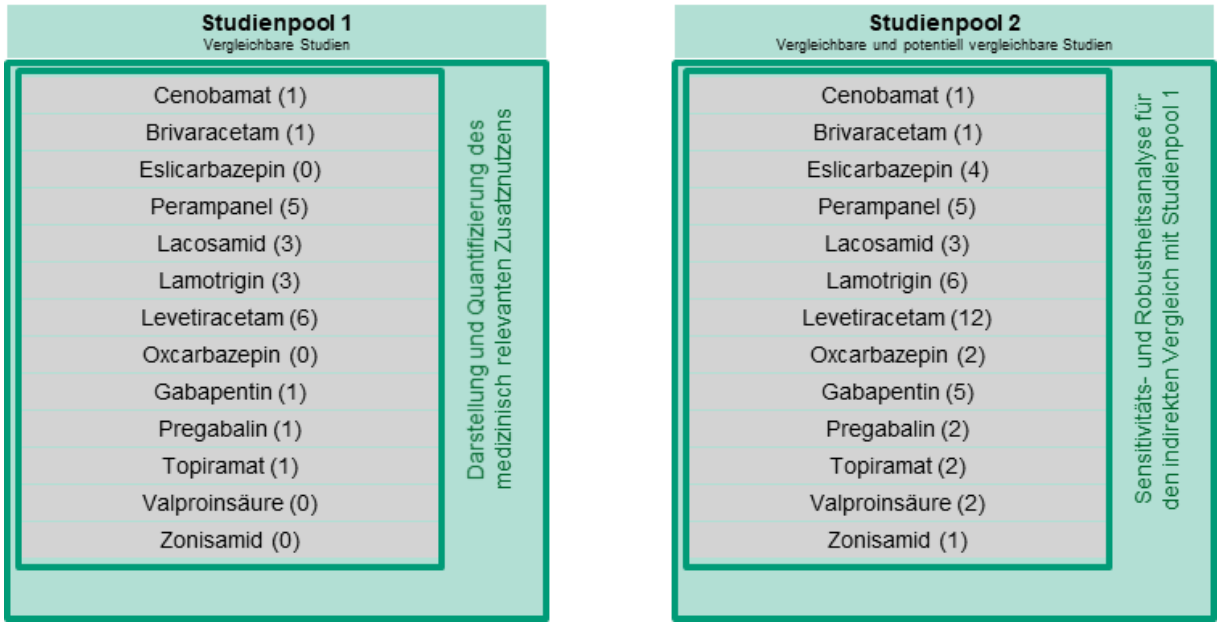


Abbildung 4-11: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Vortherapie sowie der Studien- und Interventionscharakteristika

Patientencharakteristika

Nach der Überprüfung der weiteren Studien- und Interventionscharakteristika wurden die potentiell relevanten Studien in einem nächsten Schritt auf ihre Ähnlichkeit hinsichtlich der Charakteristika der eingeschlossenen Patienten bewertet. Dies umfasste vor allem die Frage, ob in den jeweiligen Studien des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT die eingeschlossenen Patienten hinsichtlich entscheidender Patienten-Demographiken (Alter, Geschlecht) sowie der Krankheitsschwere (Form der Epilepsie, Dauer der Epilepsie-Erkrankung, Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn, Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva, Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva) hinreichend vergleichbar waren.

Als Ergebnis der Prüfung wurden die Studien je nach Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und unter Berücksichtigung möglicher Unsicherheiten durch die Qualität der zur Verfügung stehenden Informationen in vergleichbare, potentiell vergleichbare und nicht vergleichbare Studien eingeteilt (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).

Tabelle 4-33 enthält einen Überblick über die entscheidenden Patientencharakteristika zur Bewertung der Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich.

Tabelle 4-33: Indirekter Vergleich – Patientencharakteristika der für den indirekten Vergleich in Frage kommenden Studien

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
Cenobamat									
C017	39,8	50,6	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,9	8,4-11,0	24,1-30,6	1: 23-36 2: 43-56 3: 22-31 LEV, CBZ, LAM, VPA, OXC, CLB, LAC	1: 14 2: 28 3: 24 >3: 3435 CBZ, LEV, LAM, TOP	vergleichbar
Brivaracetam									
1254	36,5	53,2	Epilepsie mit fokalen und generalisierten Anfällen (getrennte Auswertung)	22	8,8-9,2	20,08-20,4	1: 15-19 2: 36-49 ≥3: 36-45 LEV, CBZ, TOP, LAM, VPA	0-1: 35 2-4: 53 ≥5: 11 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	vergleichbar
Eslicarbazepin									
301	38,6	43,1-55,1	Epilepsie mit fokalen Anfällen	21	6,7-7,5	11,2-12,4	1: 32-39 2: 60-68 3: 0-1 CBZ, TOP, LAM, VPA	Keine Angaben zur Art und Anzahl der Antikonvulsiva.	nicht vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
302	36,9	40,6-53,1	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,9	8,0-9,0	14,2-16,5	1: 15-23 2: 69-76 3: 6-10 LEV, CBZ, TOP, LAM, VPA, CBZ, PHT, PHB	Keine Angaben zur Art und Anzahl der Antikonvulsiva.	potentiell vergleichbar
303	36,8	44,8	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,1	Keine Angaben	11,3-11,6	1: 15-26 2: 68-79 3: 5-6 4: 1,2 LEV, CBZ, TOP, LAM, VPA, PHT	Keine Angaben zur Art und Anzahl der Antikonvulsiva.	nicht vergleichbar
304	38,5 (Median)	50,2	Epilepsie mit fokalen Anfällen	21,4	8,0-9,0	17,6-18,1	1: 28 2: 71 3: 0,4 LEV, CBZ, LAM, VPA	Keine Angaben zur Art und Anzahl der Antikonvulsiva.	vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
Gabapentin									
Yamauchi	31,3-32,7	43,0-53,7	Epilepsie mit fokalen Anfällen	19,5 – 21,2	9,7-12,3	19,9-31,6	1: 5–20 2: 81–95 CBZ, PHT, VPA	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [106]: *"[patients were] eligible if they were on a stable dose of no more than two AED"; „[patients suffered from] refractory epilepsy"*	vergleichbar
Sivenius	39	47	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23 (Median)	7,6-12,0[2]	Keine Angaben	1: 49 2: 51 CBZ, CLZ, VPA, PHT	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [107]: *„All study patients had severe epilepsy and were experiencing four or more seizures a month despite appropriate modification of their therapy with one or two conventional AEDs*"	vergleichbar
Leach	47	48	Epilepsie mit fokalen Anfällen	19,8	Informationen nicht genau spezifiziert.			Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [108]: *„[patients]*	nicht vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
					Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Anfälle: 3-212		CBZ, PHT, VGB, VPA, CLZ, PRM, LAM, OXC	*had epilepsy refractory to one or two antiepileptic drugs"*	
The US Gabapentin Study Group	35	66	Epilepsie mit fokalen Anfällen	21	10,7-12,7	31,1-51,7	1. 36,9 2. 62,7 3. 0,3 CBZ, PHT, VPA	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [110]: "*patients had to have had an average of at least four clearly recognizable partial seizures per month for the 3 months prior to baseline, while taking one or two AEDs at stable dosages*"	potentiell vergleichbar
The UK Gabapentin Study Group	30-31	39-44	Epilepsie mit fokalen Anfällen	17-19	Alle Anfälle: 13 Sekundär tonisch-klonisch: 4-5	Keine Angaben	1: 20-21 2: 38-43 3: 2 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [109]: "*patients with drug-resistant partial epilepsy*"	potentiell vergleichbar
Lacosamid									
0667	40	46,7	Epilepsie mit fokalen Anfällen	24,8	11,0-13,0	26,3-28,8	1: 16 2: 84	1-3: 15-22 4-6: 30-34 7+: 48-51	vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
							CBZ, LAM, LEV, OXC, PHT, TOP, VPA	Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	
0754	38,3	49,4	Epilepsie mit fokalen Anfällen	24,4	11,5-15,0	42,7-46,9	1: 17,6 2: 53,3 LEV, LAM, CBZ, OXC, PHT, TOP, VPA	1-3: 14-19 4-6: 31-34 7+: 45-53 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	nicht vergleichbar
0755	37,8	51,5	Epilepsie mit fokalen Anfällen	22,3	9,9-11,5	21,8-42,0	1: 11-16 2: 48-52 3: 34-41 CBZ, VPA, LAM, TOP, LEV, PHT	1-3: 29-31 4-6: 31-34 7+: 35-39 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	vergleichbar
Lamotrigin									
A008112	39,1-39,4	39,3-54,6	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,4-23,1	7,3-9,3	16,4-21,8	1: 24-22 2: 49-55 3: 23-29 4: 0-2 5: 0,7 CBZ, TOP, LEV	Therapie beendet aufgrund mangelnder Wirksamkeit: 4.06-4.12 Therapie beendet aufgrund unerwünschter Ereignisse 0.71-0.87	vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
								Therapie beendet aufgrund anderer Gründe: 0.92- 0.91 Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [115]: *"The patients' partial seizures had to be refractory to treatment (i.e., treatment with at least three AEDs from at least two different AED classes)"*	
Naritoku	Keine Angaben	Keine Angaben	Epilepsie mit fokalen Anfällen	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [116]: *„patients (≥13 years old) with intractable partial seizures, receiving a stable regimen of 1 or 2 AED(s)"*		nicht vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
Binnie	37	73	Epilepsie mit fokalen Anfällen. Ebenso Anfälle anderer Genese	14,9	Information nicht spezifiziert, Angaben beziehen sich auf Anzahl unkontrollierter Anfälle: 1: 9 Patienten 2: 15 Patienten 3. 4 Patienten 4: 1 Patienten		1: 7 2: 43 3: 43 4: 7 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [117]: „*patients had therapy-resistant partial seizures“*	nicht vergleichbar
Messen-heimer	35	47	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,1	Nach Anfalls-subtyp[3]: A,B,C: 12,3 - 13,3 A,B: 12,3 - 12,5 C: 1,0 - 2,5	Keine Angaben	1: 36-45 2: 52-61 3: 2	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [118]: *„patients with refractory partial seizures*“	potentiell vergleichbar
Sander	34	86	Epilepsie mit fokalen Anfällen und primär generalisierten Anfällen	25	Informationen nicht spezifiziert; Anzahl aller Anfälle und sekundär generalisierter Anfälle: Alle Patienten: Generalisiert: 76 Alle Anfälle: 371		Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [119]: *„patients had severe refractory epilepsy*“		nicht vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
The US Lamotrigin Clinical Trials Protocol	33	31	Epilepsie mit fokalen Anfällen	21,9	Nach Anfallssubtyp[3]: A,B,C: 12,7-12,0 A,B: 12,3-12.0 C: 0,7-1,7	Keine Angaben	1: 30-49 2: 45-63 3: 5-10	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [120]: *„[patients] were refractory to treatment with up to three currently marketed AEDs"*	vergleichbar
Levetiracetam									
Tsai	31,7-32,8	36,2-53,2	Epilepsie mit fokalen Anfällen und generalisierten Anfällen	18,6-18,7	6,4-8,0[4]	16,0[5]	1: 15-23 2: 38-40 3: 34-45 4: 0-4 CBZ, LAM, VGB, VPA, TOP, PHT PHB, CLB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [121]: „*For ≥2 weeks before the study, patients had received a stable dosage of one to three AEDs (including benzodiazepines) other than LEV; all patients had been treated with at least two classic AEDs, either simultaneously or consecutively, before the study.*"	nicht vergleichbar
N01221	32,9	48,7	Epilepsie mit fokalen Anfällen	15,30	11,12[6]	Keine Angaben	1: 7-14 2: 29-44 3: 47-61	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten	vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
							Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	[122]: " *Patients were taking 1−3 AED at trial entry*"	
Betts	35-40	53-69	Epilepsie mit fokalen Anfällen und generalisierten Anfällen	21,1-26,0	4,84-5,36[7]	Keine Angaben	Keine Angaben zur Anzahl der Antikonvulsiva CBZ, VPA; PHT, PHB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [123]: "*patients had to have been maintained on a stable dosage regimen of up to three antiepileptic drugs for at least 3 months prior to study entry*"	nicht vergleichbar
N132	38	50-66	Epilepsie mit fokalen Anfällen	Keine Angaben	7,08-10,12[8]	Keine Angaben	1: 25-36 2: 57-67 >2: 3-6 CBZ, PHT, GAB, VPA, PHB, LAM, CBZ	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [124]: " *Patients must have received at least two marketed AEDs, either simultaneously or consecutively*"	vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
Xiao	32,8-32,5	42,9	Epilepsie mit fokalen Anfällen	14,1 -16,1	Keine Angaben	18,4-23,6[9]	Keine Angaben zur Anzahl der Antikonvulsiva TOP, CBZ, VPA, GAB, Barbiturate, LAM, CBZ	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [125]: „*patients should have been receiving at least 1, but no more than 2, of the following AEDs: phenytoin, carbamazepine, phenobarbital or primidone, valproate, topiramate, gabapentin, clonazepam, or lamotrigine for at least 10 week*" VPA, CBZ, PHT, LAM, CLZ, TOP, Barbiturate	vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
Shorvon	37	49	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,60	10,0 – 11,28[10]	Keine Angaben	1: 16-22 2: 72-79 3: 4-7 CBZ, PHT, VPA, VGB, LAM, GAB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [126]: *"All patients had seizures thathad persisted for at least the previous 2 years despite treatment with one or two antiepileptic drugs"*	vergleichbar
Ben-Menachem	36	52	Epilepsie mit fokalen Anfällen	19	6,76 - 7	Keine Angaben	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren geben an [127]: *„patients were maintained on this single AED at a stable dosage from baseline"*	Angegeben als durchschnittliche Anzahl vorangegangener Antikonvulsiva: 4	nicht vergleichbar
N01235	32,4-34	60-66	Epilepsie mit fokalen Anfällen	16,4 – 13,1	Keine Angaben	15,15-19,85[11]	0: 1 1: 22-34 2: 48-46 3: 28-15 > 3: 1-5 CBZ, VPA, LAM, CLB, TOP, PHB, PHT	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [128]: *"[patients] with recurrent partial-onset seizures despite receiving at least one but no more than three concomitant AEDs"*	nicht vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
Boon	37	49	Epilepsie mit vor allem fokalen Anfällen	23,6	8,04-17,36[12]	Keine Angaben	1: 19 2: 76 ≥3: 5 CBZ, PHT, VPA, VGB, LAM	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [129]: *"[patients] were incompletely controlled by either one or two marketed antiepileptic agents"*	vergleichbar
N165	32-34	33-36	Epilepsie mit fokalen Anfällen	n/a	10,92-14,32[13]	Keine Angaben	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten; *„[patients] had an existing treatment with 1 to 3 concomitant standard AEDs*"	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [130]: *„treatment-refractory epileptic Japanese subjects with partial onset seizures"*	vergleichbar
N01102	32	51-54	Epilepsie mit fokalen Anfällen und generalisierten Anfällen (3 Patienten mit generalisierten Anfällen)	16,5-17,3	7-7,24[14]	Keine Angaben	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [131]: „*Patients were allowed one or two concomitant marketed AEDs at the time of study entry*" CBZ, VPA, TOP, GAB, PHT, PHB, LAM	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [131]: *„Patients had to present with treatment-resistant partial-onset seizures to be eligible"*	vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
Zhou	28-31	54-55	Epilepsie mit fokalen Anfällen	9-17	Keine Angaben	6,15-6,55 (Anzahl pro Woche) 24,6-26,2	1: 31-27 2: 69-73 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva.	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [132]: *„patients were poorly controlled by at least one first-line AED“*	vergleichbar
Oxcarbazepin									
OT/PE-1	33,8-35,2	44,5-56,3	Epilepsie mit fokalen Anfällen	Keine Angaben	8,6-10,0	Keine Angaben	1: 27-26 2: 46-52 3: 20-28 4: 0,3 CBZ, VPA, PHT, PHB, VGB, LAM, CLB, PRM, CLZ	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [133]: *“patients had to experience an average of at least four partial seizures per month during the 8-week baseline phase preceding the double-blind treatment phase while maintained on one to three concomitant AEDs.”*	vergleichbar
PROSPER	38,5-39,1	42-48	Epilepsie mit fokalen Anfällen	19-21	6,0-7,0	Keine Angaben	1: 30-36 2: 50-56 3: 13-15	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [134]: *“Patients had to have an*	potentiell vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
							VPA, CBZ, LAM, LEV, TOP, PHT	*average of at least three seizures monthly (28 days) during the 8-week screening period despite ongoing treatment with stable doses of one to three AEDs with/without adjunctive VNS“*	
Perampanel									
208	43,1	52,1	Epilepsie mit fokalen Anfällen	18,0-22,3	Keine Angaben	17,3-17,6	1: 3-10 2: 63-70 3: 20-34 Keine Angaben zur Art der Antikonvulsiva	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [135]: *„Eligible patients had uncontrolled partial onset-seizures despite treatment with a minimum of three different AEDs for any duration within the past 2 years.”*	nicht vergleichbar
304	36	48,3	Epilepsie mit fokalen Anfällen	23,3-24,1	12,0-14,3	26,8-41,4	1: 12-20 2: 53-61 3: 25-35	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [136]: *“Mean number ± SD of prior (last 5 years)*	vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
							LEV, CBZ, ZON, TOP, LAM, VPA, OXC, CLB, PHT	*and concomitant AEDs at baseline across all groups was 2.8 ± 1.2."*	
305	35,5	48	Epilepsie mit fokalen Anfällen	21,3-22,5	11,8-13,7	32,0-42,3	1: 7-13 2: 47-53 3: 35-40 LEV, CBZ, ZON, TOP, LAM, VPA, OXC, CLB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [137]: *„[patients] had failed at least two AEDs in the previous 2 years"*	potentiell vergleichbar
306	33,9	48,9	Epilepsie mit fokalen Anfällen	17,5-20,0	9,3-10,9	23,9-62,6	1: 11-16 2: 49-51 3: 36-39 LEV, CBZ, TOP, LAM, VPA, OXC, CLB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [138]: *„patients must have had uncontrolled partial-onset seizures despite having been treated with at least 2 different AEDs within the last 2 years."*	potentiell vergleichbar
335	33,4	46,0-52,0	Epilepsie mit fokalen Anfällen	16,9-17,5	9,1-10,0	Keine Angaben	1: 5-9 2: 34-42 3: 51-55 4: 0-1	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [139]: *„[patients] had uncontrolled POS, despite ≥2 antiepileptic drugs*	vergleichbar

Studie	**Alter [Jahre] Mittelwert**	**Geschlecht [% männlich]**	**Form der Epilepsie**	**Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert**	**Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn**		**Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]**	**Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]**	**Prüfung Ähnlichkeit[1]**
					Median	**Mittelwert**			
							LEV, CBZ, TOP, LAM, VPA, OXC, PHT, CLB	*(AEDs) within the last 2 years."*	
Pregabalin									
A008112	39,1–39,8	39,3–51,3	Epilepsie mit fokalen Anfällen	12,2-13,5	7,33-9,33	16,38-21,32	1: 23-24 2: 48-55 3: 24-29 4: 2 5: 0,7 CBZ, TOP, LEV, CLB	Therapie beendet aufgrund mangelnder Wirksamkeit: 4.06-4.12 Therapie beendet aufgrund unerwünschter Ereignisse 0.71-0.87 Therapie beendet aufgrund anderer Gründe: 0.92- 0.91 Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [115]: *"The patients' partial seizures had to be refractory to treatment (i.e., treatment with at least three AEDs from at least two different AED classes)"*	vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
1008-157	40–41,1	48,9-50,7	Epilepsie mit fokalen Anfällen	24,1-25,6	8,7-10,0	Keine Angaben	1: 20-26 2: 47-53 3: 21-28 >3: 0-2 CBZ, LAM, LEV, OXC, TOP, CLB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [141]: „[*The patients] must have experienced at least 4 partial seizures during the 6-week baseline period with no 28-day period free of partial seizures, and to be currently receiving between 1 and 3 AEDs, which could include vagus nerve stimulator devices and any benzodiazepines regardless of their indication and dosage*“	vergleichbar
Topiramat									
Zhang	73,9–72,6	56,5–57,5	Epilepsie mit fokalen Anfällen	Keine Angaben	16,9-17,3	Keine Angaben	1: 10-8,7 2: 42,5-43,5 3: 47,5-47,8 CBZ, PHT, VPA	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [142]: *“[patients had] at least four partial-onset seizures per 4 weeks while taking stable doses of one*	nicht vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
								to three established AEDs."	
Faught	36-39	64-87	Epilepsie mit fokalen Anfällen	Keine Angaben	10-11,5	16,0-33,0	1: 33-36 2: 64-67 CBZ, PHT	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [144]: *"patients with refractory partial onset epilepsy receiving one or two other AEDs"*	vergleichbar
Valproinsäure									
Gram	34,5	77	Epilepsie mit fokalen Anfällen und generalisierten Anfällen	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben zur Anzahl der Antikonvulsiva. PHT, PHB, PRM, CBZ, Acetazolamid, CLB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [145]: *„The criterion set up for selection of patients was resistance to therapy, i.e., not less than one seizure a week for at least 2 months despite antiepileptic treatment."*	nicht vergleichbar
Crawford	31,50	38	Epilepsie mit fokalen Anfällen und generalisierten Epilepsien	18,50	Keine Angaben	Keine Angaben	1: 44 2: 72 PHT, CLB, PHB, PRM	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [146]: *"[patients] were taking no more than two*	nicht vergleichbar

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
								conventional antiepileptic drugs"	
Zonisamid									
Lu	29,8-36,8	54-62	Epilepsie mit fokalen Anfällen	Keine Angaben	19,07-19,46[15]	Keine Angaben	Keine Angaben über die Anzahl der Antikonvulsiva. PHT, VPA, CBZ, PHB, LAM, TOP, GAB	Informationen nicht genau spezifiziert, Autoren berichten [153]: "*the patient had already received one or two AED treatments, and there had been no change to those treatments in the past 3 months*"	nicht vergleichbar

[1] Ergebnis der Ähnlichkeitsprüfung (vergleichbar, potentiell vergleichbar, nicht vergleichbar [=Ausschluss]), vgl. Abschnitt 4.2.5.6.
[2] Angegeben über einen Zeitraum von 3 Monaten 23,0-36,0 (Baseline-Phase)
[3] Anfallssubtypen entsprechen: A: simpel partiell; B: komplex partiell; C: sekundär generalisierte tonisch-klonisch
[4] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 1,6-2,0
[5] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 4,0
[6] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 2,78
[7] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 1,21-1,34
[8] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 1,77-2,53
[9] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 4,6-5,9
[10] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 2,62
[11] Angegeben als 8-wöchentliche Anfallsfrequenz: 30,3-39,7
[12] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 2,01-4,34
[13] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 2,73-3,58
[14] Angegeben als wöchentliche Anfallsfrequenz: 1,75-1,81

Studie	Alter [Jahre] Mittelwert	Geschlecht [% männlich]	Form der Epilepsie	Dauer der Epilepsie [Jahre] Mittelwert	Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage vor Studienbeginn		Art und Anzahl der begleitenden Antikonvulsiva n: [%]	Art und Anzahl der vorangegangenen Antikonvulsiva n: [%]	Prüfung Ähnlichkeit[1]
					Median	Mittelwert			
[15] Beobachtungszeitraum unbekannt, lediglich angegeben als Baseline-Anfallshäufigkeit. Studie bestand aus einer 12-wöchigen Baseline-Phase.									
CBZ: Carbamazepin; CLB: Clobazam; CLZ: Clonazepam; GAB: Gabapentin; LAC: Lacosamid; LAM: Lamotrigin; LEV: Levetiracetam; OXC: Oxcarbazepin; PHB: Phenobarbital; PHT: Phenytoin; PRM: Primidon; TOP: Topiramat; VGB: Vigabatrin; VPA: Valproinsäure; ZON: Zonisamid									

Wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben, ist die Baseline-Anfallshäufigkeit ein entscheidendes Kriterium zur Bestimmung der Krankheitsschwere von Epilepsie-Patienten. Derzeit sind jedoch keine wissenschaftlichen Untersuchungen bekannt, die eine Aussage dazu ermöglichen, ab welchem Unterschied der Baseline-Anfallshäufigkeiten zwei Studienpopulationen als nicht mehr ausreichend vergleichbar anzusehen sind.

Um für den indirekten Vergleich eine möglichst objektive Aussage zu diesem Faktor zu ermöglichen, wurden daher klinisch-tätige medizinische Experten befragt, inwiefern sie die als potentiell relevant identifizierten Vergleichsstudien der zVT in Bezug auf die Baseline-Anfallshäufigkeit der eingeschlossenen Patienten als vergleichbar zur Cenobamat-Studie C017 ansehen [35].

Die Ergebnisse dieser Befragung von insgesamt 14 klinisch-tätigen medizinischen Experten finden sich in Tabelle 4-34. Bei der Befragung nicht berücksichtigt, wurden Studien, bei denen keine Angaben zur Anfallshäufigkeit vorlagen oder bei denen diese Daten von ihrer Grundstruktur nicht für eine vergleichende Aussage geeignet waren. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen die Patienten augenscheinlich eine sehr ähnliche Anfallshäufigkeit wie die Patienten in C017 hatten oder die aus anderen Patientencharakteristika als nicht vergleichbar angesehen wurden.

Die Darstellung in der Tabelle beschränkt sich auf die Antworten zu denjenigen Studien, die in den vorangegangenen Schritten als vergleichbar oder potentiell vergleichbar bewertet wurden.

Die Bewertung der Vergleichbarkeit erfolgte anhand des in Abbildung 4-5 dargestellten Entscheidungsbaums.

Tabelle 4-34: Indirekter Vergleich – Auswertung der Fragebögen zur Baseline-Anfallshäufigkeit

Studie (Frage)	**Anzahl der Antworten N**	**Bewertungen der medizinischen Experten**			**Auswertung nach Entscheidungsbaum (vgl. Abbildung 4-5)**
		vergleichbar n [%]	**potentiell vergleichbar n [%]**	**nicht vergleichbar n [%]**	
Brivaracetam					
1254 (Frage 1)	14	10 (71)	3 (21)	1 (7)	vergleichbar
Lacosamid					
0667 (Frage 3)	14	11 (79)	2 (14)	1 (7)	vergleichbar
0754 (Frage 4)	14	4 (29)	4 (29)	6 (42)	nicht vergleichbar
0755 (Frage 5)	14	7 (50)	7 (50)	0 (0)	vergleichbar

Studie (Frage)	Anzahl der Antworten N	Bewertungen der medizinischen Experten			Auswertung nach Entscheidungsbaum (vgl. Abbildung 4-5)
		vergleichbar n [%]	potentiell vergleichbar n [%]	nicht vergleichbar n [%]	
Eslicarbazepin					
301 (Frage 6)	14	2 (14)	6 (43)	6 (43)	nicht vergleichbar
302 (Frage 7)	14	6 (43)	6 (43)	2 (14)	potentiell vergleichbar
303 (Frage 8)	14	0 (0)	7 (50)	7 (50)	nicht vergleichbar
304 (Frage 9)	14	7 (50)	5 (36)	2 (14)	vergleichbar
Perampanel					
208 (Frage 10)	14	3 (21)	5 (36)	6 (43)	nicht vergleichbar
304 (Frage 11)	14	7 (50)	5 (36)	2 (14)	vergleichbar
305 (Frage 12)	14	4 (29)	9 (64)	1 (7)	potentiell vergleichbar
306 (Frage 13)	13	6 (46)	6 (46)	1 (7)	potentiell vergleichbar
335 (Frage 14)	14	8 (57)	1 (7)	5 (36)	vergleichbar
Gabapentin					
Yamauchi (Frage 15)	14	12 (86)	2 (14)	0 (0)	vergleichbar
Sivenius (Frage 16)	14	10 (71)	1 (7)	3 (21)	vergleichbar
The US Gabapentin Study Group (Frage 17)	14	6 (43)	6 (43)	2 (14)	potentiell vergleichbar
The UK Gabapentin Study Group (Frage 18)	14	4 (29)	7 (50)	3 (21)	potentiell vergleichbar
Lamotrigin					
A008112 (Frage 19)	14	7 (50)	6 (43)	1 (7)	vergleichbar
Messenheimer (Frage 20)	13	6 (43)	6 (43)	2 (14)	potentiell vergleichbar

Studie (Frage)	Anzahl der Antworten N	Bewertungen der medizinischen Experten			Auswertung nach Entscheidungsbaum (vgl. Abbildung 4-5)
		vergleichbar n [%]	potentiell vergleichbar n [%]	nicht vergleichbar n [%]	
US Lamotrigin Clinical Trials Protocol (Frage 22)	14	8 (57)	3 (21)	3 (21)	vergleichbar
Levetiracetam					
N01221 (Frage 23)	14	12 (86)	1 (7)	1 (7)	vergleichbar
N132 (Frage 24)	14	12 (86)	0 (0)	2 (14)	vergleichbar
Xiao (Frage 25)	14	7 (50)	4 (29)	3 (21)	vergleichbar
Shorvon (Frage 26)	12	10 (83)	1 (8)	1 (8)	vergleichbar
N165 (Frage 27)	14	9 (64)	3 (21)	2 (14)	vergleichbar
Boon (Frage 28)	12	7 (58)	2 (17)	3 (25)	vergleichbar
N01102 (Frage 29)	14	8 (57)	3 (21)	3 (21)	vergleichbar
Oxcarbazepin					
OT/PE-1 (Frage 30)	14	12 (86)	1 (7)	1 (7)	vergleichbar
Pregabalin					
A008112 (Frage 31)	14	9 (64)	4 (29)	1 (7)	vergleichbar
1008-157 (Frage 33)	14	12 (86)	1 (7)	1 (7)	vergleichbar
Topiramat					
Faught (Frage 34)	14	12 (86)	2 (14)	0 (0)	vergleichbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der Cenobamat-Studie C017 waren die Patienten im Mittel 39,8 Jahre alt und seit 23,9 Jahren and fokaler Epilepsie erkrankt. Die Studienpopulation bestand zu gleichen Teilen aus Männern und Frauen (50,8 % männlich). Vor Studienbeginn erlitten die Patienten während der Baseline-Phase der Studie C017 im Median 8,4 – 11,0 und im Mittelwert 24,1 – 30,6 Anfälle. Die

Mehrheit der Patienten (65 – 87 %) wurde mit 2 oder mehr begleitenden Antikonvulsiva während der Studienzeit behandelt. Ebenso hatten bei der Mehrheit der Patienten (86,1 %) Therapieversuche mit mehr als 2 Antikonvulsiva bereits vor Studienbeginn keinen Erfolg. Die begleitenden und vorangegangenen Antikonvulsiva waren vor allem Levetiracetam, Lamotrigin und Carbamazepin.

Studien der zVT-Antikonvulsiva

Brivaracetam

Die Studie **1254** wurde hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

Eslicarbazepin

Die Studie **304** wurde hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

In der Studie **302** waren Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen eingeschlossen, die sowohl im Alter (36,9 vs. 39,8 Jahre) als auch im Anteil männlicher Patienten (40,6 – 53,1 % vs. 50,8 %) vergleichbar zur Cenobamat-Studie C017 waren. Im Median erlitten die eingeschlossenen Patienten während der Baseline-Phase 8,0 – 9,0 Anfälle pro 28 Tage, was in etwa der medianen Anfallshäufigkeit der Patienten der Studie C017 entsprach. Allerdings zeigte sich in der durchschnittlichen Anfallshäufigkeit ein Unterschied zu den Patienten der Studie C017 (14,6 – 16,5 vs. 24,1 – 30,6). Die Dauer der Epilepsie-Erkrankung beider Patientenpopulationen war identisch (23,9 vs. 23,9 Jahre), wohingegen der Anteil der Patienten mit 2 begleitenden Antikonvulsiva in der Studie 302 höher war als in Studie C017 (69 – 76 % vs. 43 – 56 %).

Insgesamt wurde die Studie **302** hinsichtlich der Patientencharakteristika als **potentiell vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Diese Einschätzung wurde unterstützt durch die Auswertung der der Fragebögen zur Baseline-Anfallshäufigkeit, in denen die medizinischen Experten ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass die Studie mit der Studie C017 nur potentiell vergleichbar war (vgl. Tabelle 4-34).

Die in der Studie **301** eingeschlossenen Patienten erlitten während der Baseline-Phase im Durchschnitt 11,2 – 12,4 und im Median 6,7 – 7,5 Anfälle pro 28 Tage und somit bedeutend weniger Anfälle als die Patienten der Cenobamat-Studie C017. Des Weiteren wurde ein signifikant geringerer Anteil an Patienten der Studie 301 während der Studie mit 3 begleitenden Antikonvulsiva behandelt (3: 1 % vs. ≥3: 36 – 45 %). Ähnlich wie in Studie 301, erlitten auch die Patienten der Studie **303** im Durchschnitt deutlich weniger Anfälle pro 28 Tage als die Patienten der Studie C017 (11,3 – 11,6 vs. 24,1 – 30,6). Insgesamt zeigen die Unterschiede der beschriebenen Charakteristika eine geringere Krankheitsschwere der Patienten in den Studien 301 und 303 im Vergleich zur Studie C017.

Die Studien **301** und **303** wurden daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Diese Einschätzung wurde unterstützt durch die Auswertung der Fragebögen zur Baseline-Anfallshäufigkeit, in denen die medizinischen Experten ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass die beiden Studien nicht mit der Studie C017 vergleichbar waren (vgl. Tabelle 4-34).

Gabapentin

Die Studien **Yamauchi** und **Sivenius** wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

Die Patienten der Studie **The UK Gabapentin Study Group** erlitten während der Baseline-Phase im Durchschnitt 31,1 – 51,7 Anfälle pro 28 Tage und somit geringfügig mehr Anfälle als die Patienten der Studie C017. Die mediane Anfallshäufigkeit hingegen war in beiden Studien vergleichbar (10,7 – 12,7 vs. 8,4 – 11,0). Die Befragung der medizinischen Experten zur Vergleichbarkeit der Baseline-Anfallshäufigkeiten führte zu einer potentiellen Vergleichbarkeit beider Studien. Weitere Charakteristika der Krankheitsschwere zeigten sowohl vergleichbare als auch potentiell vergleichbare Ergebnisse. So war beispielsweise die Dauer der Epilepsieerkrankung (19,5 – 21,2 vs. 23,9 Jahre) beider Patientenpopulationen vergleichbar. Gleichzeitig fällt auf, dass in der Studie The UK Gabapentin Study Group keine Patienten mit 3 oder mehr Antikonvulsiva begleitend behandelt wurden.

Ähnliche Unklarheiten ergaben sich für die Studie **The US Gabapentin Study Group**. In dieser Studie erlitten die Patienten während der Baseline-Phase der Studie im Median 13 Anfälle pro 28 Tage. Die mediane Anfallshäufigkeit für sekundär tonisch klonische Anfälle war ebenso wie die mediane Anfallshäufigkeit über für alle Anfallsarten (3 – 5 vs. 2 – 3; 13 vs. 8,4 – 11,0) potentiell vergleichbar zur Anfallshäufigkeit der Patienten in der Studie C017. Eine Angabe zur durchschnittlichen Anfallshäufigkeit fehlte. Unterstützt wurde diese Einschätzung durch die Auswertung der Fragebögen zur Vergleichbarkeit der Anfallshäufigkeit.

Insgesamt wurden die Studien **The UK Gabapentin Study Group** und **The US Gabapentin Study Group** hinsichtlich der Patientencharakteristika als **potentiell vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Die in der Studie **Leach** eingeschlossenen Patienten erlitten während der Baseline-Phase 3 – 212 Anfälle. Angaben zur mittleren oder medianen Anfallshäufigkeit, die einen Vergleich mit C017 ermöglichen, enthält die Publikation von Leach et al. nicht [108]. Aus den Angaben von Leach et al. war des Weiteren zu erkennen, dass ein Großteil der Patienten lediglich 5 – 8 Anfälle im Monat hatte, wodurch mit ausreichender Sicherheit von einer geringeren Anfallshäufigkeit als in der Studie C017 ausgegangen werden konnte. Die Studie Leach wurde nicht in den Fragebogen für die medizinisch tätigen Experten zur Vergleichbarkeit der Anfallshäufigkeit aufgenommen, da die Angaben in Ihrer Grundform nicht hierfür geeignet waren.

Die Studie **Leach** wurde daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Lacosamid

Die Studien **0667** und **0755** wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

Die Patienten der Studie **0754** erlitten während der Baseline-Phase der Studie im Durchschnitt 42,7 – 46,9 Anfälle pro 28 Tage und somit deutlich mehr als die Patienten der Studie C017. Auch die mediane Anfallshäufigkeit war bei den Patienten der Studie 0754 höher (11,5 – 15,0 vs. 8,4 –11,0) und letztlich nicht vergleichbar. Diese Einschätzung wurde durch die Auswertung der befragten klinisch-tätigen medizinischen Experten unterstützt, welche ebenfalls zudem Ergebnis kamen, dass die Studien 0754 und C017 hinsichtlich der Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten nicht vergleichbar waren. Der Unterschied in der Krankheitsschwere zeigt sich auch durch den hohen Anteil der Patienten mit 7 oder mehr vorangegangenen Antikonvulsiva.

Insgesamt wurde die Studie **0754** daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Lamotrigin

Die Studien **A008112** und **The US Lamotrigin Clinical Trials Protocol** wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

In der Studie **Messenheimer** erlitten die Patienten während der Baseline-Phase im Median 13,3 Anfälle[18] pro 28 Tage und zeigten somit ein leicht höhere Anfallshäufigkeit als die Patienten der Studie C017. Dahingegen ist die mediane Anfallshäufigkeit pro 28 Tage für generalisierten tonisch-klonische Anfälle in beiden Studien vergleichbar (2,5 vs. 2,0 – 3,0). Diese Einschätzung bestätigte sich auch durch die Auswertung der Fragebögen zur Vergleichbarkeit der Baseline-Anfallshäufigkeit der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34). Weitere Charakteristika der Krankheitsschwere, wie die Dauer der Epilepsie-Erkrankung (23,1 vs. 23,9 Jahre), waren ebenfalls vergleichbar. Zu Art und Anzahl der begleitenden und vorangegangenen Antikonvulsiva wurden neben der Ausformulierung der Einschlusskriterien, keine weiteren Angaben gefunden, wodurch diese nicht eindeutig bewertet werden konnten.

Die Studie **Messenheimer** wird aufgrund dieser Unsicherheiten insgesamt als nur **potentiell vergleichbar** mit der Studie C017 bewertet.

[18] Summe aus simpel partiellen, komplex partiellen und sekundär generalisierten Anfällen.

In den Quellen zur Studie **Binnie** finden sich keine Angaben zur Baseline-Anfallshäufigkeit pro 28 Tage. Binnie et al. berichten stattdessen die Anzahl der Patienten, welche 1, 2, 3 oder 4 unkontrollierte Anfälle während der Baseline-Phase der Studie erlitten hatten [117]. Diese Angaben sind mit den Angaben aus C017 nicht unmittelbar vergleichbar. Jedoch ließ sich mit ausreichender Sicherheit sagen, dass die Patienten der Studie Binnie2 ein geringere Krankheitsschwere aufwiesen als die Patienten der Studie C017.

Ebenso verhielt es sich mit der Vergleichbarkeit der Patienten der Studie **Sander**. Sander et al. berichten lediglich die agglomerierten Daten der Anfälle, die die Patienten während der Baseline-Phase der Studie erlitten hatten [119]. Ebenso waren in der Studie Sander Patienten mit primär generalisierten Anfällen eingeschlossen, was einer Vergleichbarkeit mit den Patienten in Studie C017 grundsätzlich widerspricht. Eine getrennte Darstellung der Ergebnisse für fokalen und primär generalisierte Anfälle fand nicht statt.

In der Studie **Naritoku** wiederum sind keinerlei Angaben zur Krankheitsschwere der Patienten enthalten, so dass eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich der Krankheitsschwere nicht möglich ist.

Insgesamt wurden die Studien **Binnie**, **Sander** und **Naritoku** daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Levetiracetam

Die Studien **Zhou**, **N01221**, **N132**, **Xiao**, **Shorvon**, **Boon**, **N165** und **N01102** wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

In der Studie **Tsai** erlitten die Patienten während der Baseline-Phase der Studie im Durchschnitt 16 Anfälle pro 28 Tage. Sowohl die durchschnittliche als auch die mediane Anfallshäufigkeit (6,4 – 8,0 vs. 8,4 – 11,0) waren somit geringer als bei den Patienten der Studie C017. Die geringere Krankheitsschwere der Patienten bestätigte sich auch in den übrigen Charakteristika. Die Patienten der Studie Tsai waren im Gegensatz zu den Patienten der Studie C017 kürzer an Epilepsie erkrankt (18,5 –18,7 vs. 23,9 Jahre); ein geringerer Anteil der Patienten wurde zudem mit 2 begleitenden Antikonvulsiva behandelt (38,3 – 40,4 % vs. 43 – 56 %).

Ebenso wiesen die Patienten der Studie **Betts** eine geringere Krankheitsschwere als die Patienten der Studie C017 auf, unter anderem erkennbar an einer deutlich niedrigeren medianen Anfallshäufigkeit (4,84 – 5,36 vs. 8,4 – 11,0). Die für die übrigen Charakteristika der Krankheitsschwere zur Verfügung stehenden Informationen ließen keine eindeutige Bewertung zu.

Die Patienten der Studie **Ben-Menachem** erlitten während der Baseline-Phase im Median 6,8 Anfälle in 4 Wochen und zeigten somit eine geringere Baseline-Anfallshäufigkeit als die Patienten der Studie C017. Für eine geringere Krankheitsschwere sprach ebenfalls, dass die Patienten mit lediglich einem begleitenden Antikonvulsivum behandelt wurden.

In der Studie **N01235** erlitten die Patienten erlitten während der Baseline-Phase der Studie mit 15,15 – 19,85 weniger Anfälle als die Patienten der Studie C017. Diese geringere Krankheitsschwere der Patienten der Studie N01235 spiegelte sich auch in der kürzeren Dauer der Epilepsie wider (13,1 – 16,4 vs. 23,9 Jahre). Zu beachten ist auch, dass die in der Studie eingesetzte Levetiracetam-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Deutschland nicht zugelassen ist.

Insgesamt wurden die Studien **Tsai**, **Betts**, **Ben-Menachem** und **N01235** daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Oxcarbazepin

Die Studie **OT/PE-1** wurde hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

In der Studie **PROSPER** erlitten die Patienten während der Baseline-Phase im Median 6,0 – 7,0 Anfälle pro 28 Tage und zeigten somit eine geringere Baseline-Anfallshäufigkeit als die Patienten der Studie C017. Trotz der geringeren Anfallshäufigkeit der Patienten sind weitere Charakteristika der Krankheitsschwere wie beispielsweise die Dauer der Epilepsie-Erkrankung vergleichbar (19 – 21 vs. 23,9 Jahre). Auch die Art der begleitenden Antikonvulsiva ist bis auf einige Ausnahmen – die Anwendung von Phenytoin war in PROSPER gestattet, in C017 hingegen nicht – zwischen beiden Studien vergleichbar. Über alle Kriterien der Krankheitsschwere hinweg konnte die Vergleichbarkeit der Studien PROSPER und C017 hinsichtlich dieses Faktors jedoch nicht sicher festgestellt.

Die Studie **PROSPER** wird daher insgesamt als nur **potentiell vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 bewertet.

Perampanel

Die Studien **304** und **355** wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

Die Patienten der Studie **305** erlitten zur Baseline-Phase der Studie im Durchschnitt 32,0 – 42,3 und im Median 11,8 – 13,7 Anfälle pro 28 Tage. Die Baseline-Anfallshäufigkeit der eingeschlossenen Patienten war damit in beiden Studien vergleichsweise höher als in der Cenobamat-Studie C017. In weiteren Charakteristika der Krankheitsschwere, wie beispielsweise der Dauer der Epilepsie (21,3 – 22,5 vs. 23,9 Jahre) oder dem Anteil an Patienten mit 2 begleitenden Antikonvulsiva (47 – 53% vs. 43 – 56%) waren die Patienten beider Studien hingegen deutlich ähnlicher zu denen in C017.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch für die Patienten der Studie **306** (bspw. Anteil an Patienten mit 2 begleitenden Antikonvulsiva 49 – 51% vs. 43 – 56%). In der Baseline-Anfallshäufigkeit der Patienten zeigte sich in der gleichen Studie eine starke Spreizung von 23,9 – 62,6, zudem war die Anfallshäufigkeit ebenfalls vergleichsweise höher als in C017. Bei genauerer

Betrachtung ergaben sich jedoch Unterschiede zwischen den Therapiearmen: Während die Baseline-Anfallshäufigkeit der Patienten mit Placebo und 8 mg/Tag Perampanel vergleichbar waren mit den Werten der Patienten in der Studie C017 (23,9 und 32,6 vs. 24,1 – 30,6), war die Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Perampanel 4 mg/Tag mit 62,6 Anfällen pro 28 Tage deutlich höher. Die sich dadurch ergebenden Unsicherheiten bei der Bewertung der Studie spiegeln sich auch in den Antworten der befragten klinisch-tätigen medizinischen Experten wieder (vgl. Tabelle 4-34). Von diesen wurden die beiden Studien hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere als lediglich potentiell vergleichbar eingeschätzt.

Insgesamt wurden die Studien **305** und **306** hinsichtlich der Patientencharakteristika daher nur als **potentiell vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

In der Studie **208** erlitten die Patienten während der Baseline-Phase der Studie im Durchschnitt 17,3 – 17,6 Anfälle pro 28 Tage und hatten somit eine deutliche geringere Baseline-Anfallshäufigkeit als die Patienten der Studie C017. Zwar waren weitere Charakteristika der Patienten der Studie 208 zu denen der Studie C017 vergleichbar, jedoch ist insgesamt aufgrund der Unterschiede in der Anfallshäufigkeit zu Baseline davon auszugehen, dass die Patienten beider Studien nicht vergleichbar sind. Zu dieser Einschätzung gelangte auch eine Mehrheit der befragten medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

Insgesamt wurde die Studien **208** daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Pregabalin

Die Studien **A008112** und **1008-157** wurden hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

Topiramat

Die Studie **Faught** wurde hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika als **vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet. Bezüglich der Baseline-Anfallshäufigkeit deckt sich dies mit der Einschätzung der klinisch-tätigen medizinischen Experten (vgl. Tabelle 4-34).

In der Studie Zhang erlitten die Patienten während der Baseline-Phase der Studie im Median 16,9 – 17,3 Anfälle pro 28 Tage und zeigten somit eine deutlich höhere mediane Baseline-Anfallshäufigkeit als die Patienten der Studie C017. Des Weiteren war das Alter der eingeschlossenen Patienten nicht vergleichbar, da in der Studie Zhang vor allem ältere Patienten über 70 Jahre eingeschlossen wurden.

Die Studie **Zhang** wurde daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Valproinsäure

In den Veröffentlichungen der Studien **Gram** und **Crawford** fehlen Angaben sowohl zur medianen als auch zur mittleren Baseline-Anfallshäufigkeit der eingeschlossenen Patienten. Im Zusammenhang mit der Krankheitsschwere in den beiden Studien fällt auf, dass ein Großteil der Patienten mit älteren und heute weniger gebräuchlichen Antikonvulsiva wie Phenytoin, Phenobarbital und Primidon behandelt wurden. Dadurch unterscheidet sich die begleitende antikonvulsive Behandlung der Patienten in den Studien Gram und Crawford entscheidend von der Behandlung der Patienten in C017.

Die Studien **Gram** und **Crawford** wurden daher hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Zonisamid

Die Autoren der Studie Lu gaben an, dass die Patienten in der Studie eine mediane Baseline-Anfallshäufigkeit von 19,07 – 19,46 Anfällen aufwiesen [153]. Aus den zur Verfügung stehenden Informationen ist jedoch der Zeitraum nicht ersichtlich, der der Angabe der Anfallshäufigkeit zugrunde liegt. Geht man davon aus, dass sich die Anfallshäufigkeit von Lu et al. auf die 12-wöchige Baseline-Phase bezieht, entspräche dies einer Anfallshäufigkeit von 6,35 – 6,47 Anfällen pro 28 Tagen. In Verbindung mit fehlenden Angaben zu weiteren Charakteristika der Krankheitsschwere wurde aufgrund der Unsicherheiten in der medianen Baseline-Anfallshäufigkeit davon ausgegangen, dass die Patientenpopulation der Studie Lu nicht mit den Patienten der Studie C017 vergleichbar waren.

Die Studien **Lu** wurde daher insgesamt hinsichtlich der Patientencharakteristika als **nicht vergleichbar** mit der Cenobamat-Studie C017 gewertet.

Resultierender Studienpool

Nach Bewertung der Vergleichbarkeit der Studien im Hinblick auf die Patientencharakteristika gemäß der in Abschnitt 4.2.5.6 beschriebenen Methodik ergeben sich die in Abbildung 4-12 dargestellten Studienpools 1 und 2.

Von den insgesamt **45** bewerteten Studien mit Wirkstoffen der zVT wurden nach diesem Schritt **12** insgesamt als **vergleichbar** und **17** insgesamt als **potentiell vergleichbar** zur Cenobamat-Studie C017 bewertet. Diese Betrachtung schließt 2 Studien ein, die im vorherigen Schritt noch als insgesamt vergleichbar und jetzt nur noch als potentiell vergleichbar angesehen werden (Perampanel: 305, 306).

16 Studien wurden in diesem Schritt als **nicht vergleichbar** bewertet und werden daher in den nachfolgenden Abschnitten nicht mehr berücksichtigt. Es handelt sich dabei um die folgenden Studien:

- Eslicarbazepin: 301, 303
- Gabapentin: Leach

- Lacosamid: 0754
- Lamotrigin: Naritoku, Binnie, Sander
- Levetiracetam: Tsai, Betts, Ben-Menachem, N01235
- Perampanel: 208
- Topiramat: Zhang
- Valproinsäure: Gram, Crawford
- Zonisamid: Lu

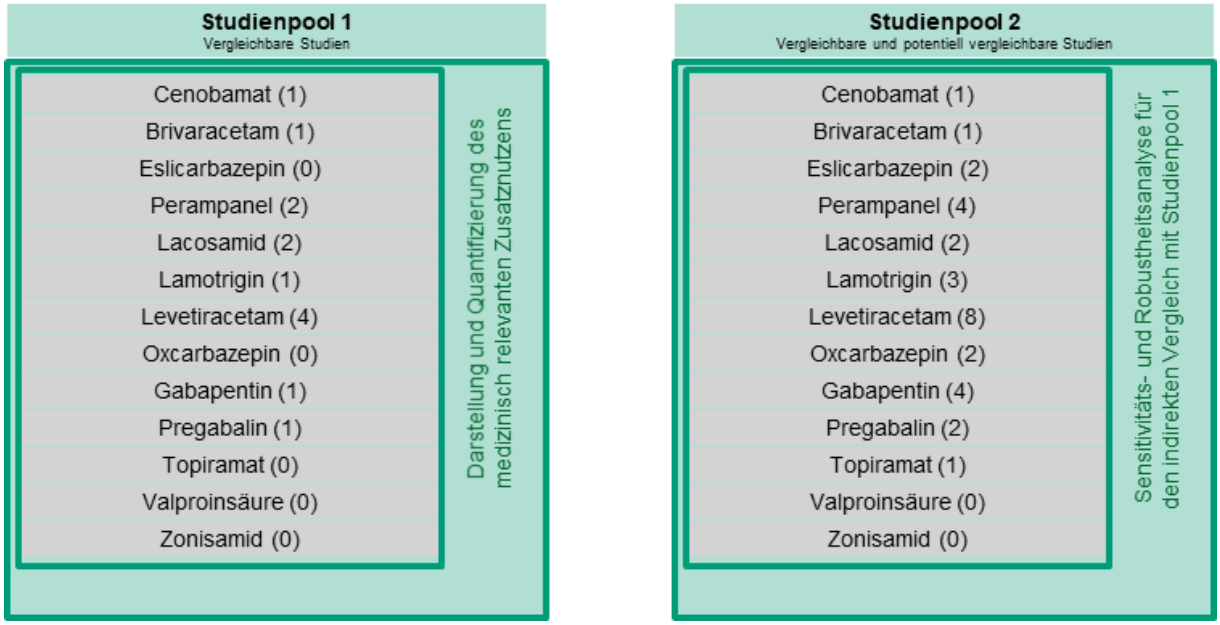


Abbildung 4-12: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Vortherapie, der Studien- und Interventions-charakteristika sowie der Patientencharakteristika

4.3.2.1.2.1.3 Vergleichbarkeit der methodischen Faktoren

Im Folgenden wurden die Studien aus 4.3.2.1.2.1.2 auf die Vergleichbarkeit der methodischen Faktoren analysiert. Insbesondere wurde die Verfügbarkeit patientenrelevanter Endpunkte sowie die Vergleichbarkeit der Operationalisierung dieser Endpunkte geprüft. Grundlage dieser Als Referenz zur Prüfung der Vergleichbarkeit in diesem Schritt dienen die in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Endpunkte der Cenobamat-Studie C017.

Auch in diesem Schritt wurden nur die Angaben derjenigen Studien berücksichtigt, die nicht bereits in einem der vorherigen Prüfschritte als „nicht vergleichbar“ bewertet wurden. Konkret wurde die Ähnlichkeit der methodischen Faktoren für die folgenden Studien detailliert geprüft:

Studienpool 1
Vergleichbare Studien

Cenobamat (1)	C017
Brivaracetam (1)	1254
Eslicarbazepin (0)	
Perampanel (2)	304, 335
Lacosamid (2)	667, 0755
Lamotrigin (1)	A008112
Levetiracetam (4)	N01221, N132, Shorvon, Boon
Oxcarbazepin (0)	
Gabapentin (1)	Yamauchi
Pregabalin (1)	A008112
Topiramat (0)	
Valproinsäure (0)	
Zonisamid (0)	

Darstellung und Quantifizierung des medizinisch relevanten Zusatznutzens

Studienpool 2
Vergleichbare und potentiell vergleichbare Studien

Cenobamat (1)	C017
Brivaracetam (1)	1254
Eslicarbazepin (2)	302, 304
Perampanel (4)	304, 305, 306, 335
Lacosamid (2)	667, 0755
Lamotrigin (3)	A008112, Messenheimer, USL05CTG
Levetiracetam (8)	N01221/132/165/01102, Shorvon, Boon, Xiao, Zhou
Oxcarbazepin (2)	OT/PE-1, PROSPER
Gabapentin (4)	Yamauchi, Sivenius, UK, US
Pregabalin (2)	A008112, 1008-157
Topiramat (1)	Faught
Valproinsäure (0)	
Zonisamid (0)	

Sensitivitäts- und Robustheitsanalyse für den indirekten Vergleich mit Studienpool 1

Abbildung 4-13: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung der Studienpools 1 und 2 nach Wirkstoff und relevanten Studien im Anschluss an die Prüfung möglicher Effektmodifikatoren. USL05CTG: The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group, UK: The UK Gabapentin Study Group, US: The US Gabapentin Study Group

Endpunkt-übergreifende Betrachtung

Bei der **Lamotrigin**-Studie von **Messenheimer** handelt es sich um eine placebokontrollierte Cross-Over-Studie, in denen die Patienten entweder mit Lamotrigin gefolgt von Placebo oder mit Placebo gefolgt von Lamotrigin behandelt wurden. Zwar sind in der Studie Ergebnisse zu relevanten Endpunkten berichtet, jedoch für beide Behandlungen über die Behandlungsarme jeweils zusammengefasst. Eine getrennte Berichterstattung der einzelnen Behandlungsphasen, die einen Vergleich mit C017 ermöglichen würde, findet nicht statt.

Die Studie **Messenheimer** wird daher hinsichtlich der methodischen Faktoren als **nicht vergleichbar** angesehen und im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

Bei der **Levetiracetam**-Studie **Boon** handelt es sich ebenfalls um eine placebokontrollierte Cross-Over-Studie, in der die Patienten von Placebo auf eine von zwei Levetiracetam-Dosierungen, von Levetiracetam auf Placebo oder zwischen den Levetiracetam-Dosierungen wechseln konnten. Zwar sind in der Studie Ergebnisse zu relevanten Endpunkten berichtet, jedoch für die relevanten Endpunkte nur über die Behandlungsarme jeweils zusammengefasst. Eine getrennte Berichterstattung der einzelnen Behandlungsphasen, die einen Vergleich mit C017 ermöglichen würde, findet nicht statt.

Die Studie **Boon** wird daher hinsichtlich der methodischen Faktoren als **nicht vergleichbar** angesehen und im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

Betrachtung nach Endpunkten

Die folgende Tabelle 4-35 enthält eine Übersicht darüber, welche Endpunkte in welchen Studien erhoben wurden und inwiefern die Operationalisierung der Endpunkte mit der in Studie C017 vergleichbar ist.

Tabelle 4-35: Indirekter Vergleich – Verfügbarkeit und Vergleichbarkeit der untersuchten Endpunkte

Studie	Mortalität	Anfallshäufigkeit					Veränderung des QOLIE-31-P	Nebenwirkungen				
		100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)	≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Subtyp	Anfallsrate über die Studienzeit („seizure rate over time“)		Unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Darstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT[1]
Cenobamat												
C017	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Brivaracetam												
1254	●	●	●	×	-	-	●	●	-	●	●	●
Eslicarbazepin												
302	●	●	●	×	-	-	-	●	-	●	●	●
304	●	●	●	×	-	-	●	●	●	●	●	●
Gabapentin												
Yamauchi	-	●	●	×	-	-	-	●	-	-	●	●
Sivenius	-	-	●	×	-	-	-	-	-	-	-	●
UK	-	-	(●)	×	-	-	-	●	-	-	●	-
US	-	-	(●)	×	-	-	-	●	●	-	●	●
Lacosamid												
0667	-	●	●	×	-	-	●	●	-	●	●	●
0755	●	●	●	×	-	-	●	●	-	●	●	●

Studie	Mortalität	Anfallshäufigkeit					Veränderung des QOLIE-31-P	Nebenwirkungen				
		100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)	≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Subtyp	Anfallsrate über die Studienzeit („seizure rate over time“)		Unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Darstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT[1]
Lamotrigin												
A008112	●	●	●	×	-	-	-	-	-	●	-	●
USL05CTG	-	●	●	×	-	-	-	-	-	●	●	●
Levetiracetam												
N01221	●	●	●	×	-	-	-	●	-	●	●	●
N132	●	●	●	×	-	-	-	●	-	●	●	●
Xiao	-	●	●	×	-	-	-	●	-	●	●	●
Shorvon	●	●	●	×	×	-	-	●	-	●	●	●
N165	●	-	-	×	-	-	-	●	-	●	●	-
N01102	-	●	●	×	-	-	-	●	-	●	●	●
Zhou	-	●	●	×	-	-	●	-	-	-	-	-
Oxcarbazepin												
OT/PE 1	●	●	●	×	-	-	-	●	-	●	-	●
PROSPER	●	●	●	×	-	-	-	●	-	●	●	●
Perampanel												
304	●	●	●	●	●	-	●	●	-	●	●	●
305	●	(●)	(●)	(●)	(●)	-	●	●	●	●	●	●

Studie	Mortalität	Anfallshäufigkeit					Veränderung des QOLIE-31-P	Nebenwirkungen				
		100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)	≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Subtyp	Anfallsrate über die Studienzeit („seizure rate over time“)		Unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Darstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT[1]
306	●	(●)	(●)	(●)	(●)	-	●	●	-	●	●	●
335	●	●	●	-	-	-	-	●	●	●	●	●
Pregabalin												
A008112	●	●	●	×	-	-	-	-	-	●	-	●
1008-157	●	●	●	×	-	-	-	●	●	-	●	●
Topiramat												
Faught	●	-	●	×	-	-	-	-	-	●	●	●

●: Endpunkt berichtet, vergleichbar
(●): Endpunkt berichtet, potentiell vergleichbar
×: Endpunkt berichtet, nicht vergleichbar
-: Endpunkt nicht berichtet
[1] Auswahl verfügbarer PT je nach Studie unterschiedlich (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3.4.5)
USL05CTG: The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group;
UK: The UK Gabapentin Study Group;
US: The US Gabapentin Study Group;
SOC: Systemorganklasse (system organ class);
PT: Bevorzugter Begriff (preferred term);

Die Operationalisierung jedes Endpunkts in den einzelnen relevanten Studien ist ausführlich im Abschnitt 4.3.2.1.3 beschrieben. In der nachfolgenden Bewertung der methodischen Faktoren wurde daher nur auf relevante Unterschiede eingegangen, die die Vergleichbarkeit mit der Studie C017 beeinflussen. Bei allen übrigen Studien wird von einer Vergleichbarkeit mit C017 ausgegangen.

Mortalität

In den Studien der Epilepsie wird die Mortalität in aller Regel nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Auswertungen in diesem Dossier beruhen daher auf den Todesfällen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Die Operationalisierung der Mortalität ist **in allen Studien**, für die Informationen zu diesem Endpunkt zur Verfügung stehen, mit der Operationalisierung in C017 **vergleichbar**.

Morbidität

100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)

Für die Perampanel-Studien **305** und **306** ergeben sich dadurch Unsicherheiten bei der Vergleichbarkeit des Endpunkts „100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)“, dass nur Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die die Studie vollständig abgeschlossen hatten (Completer-Analysis-Set).

Für den genannten Endpunkt werden die Studien **305** und **306** daher als nur **potentiell vergleichbar** betrachtet.

≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit

Für die Auswertungen der Gabapentin-Studien **The UK Gabapentin Study Group** und **The US Gabapentin Study Group** wurden jeweils ein Teil der Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt. Hierbei handelte es sich um solche Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, da beispielsweise vor der Randomisierung in der Baseline-Phase der Studie zu wenig Anfälle aufgetreten waren. Da allerdings auch Patienten ausgeschlossen wurden, die zwar die Studienmedikation bekamen, diese aber für nicht mehr als 14 Tage fortsetzten, ergaben sich Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit dieser beiden Gabapentin-Studien zur Studie C017 im Hinblick auf die Operationalisierung der ≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit.

Für den genannten Endpunkt werden die Studien **The UK Gabapentin Study Group** und **The US Gabapentin Study Group** daher als nur **potentiell vergleichbar** betrachtet.

Für die Perampanel-Studien **305** und **306** ergeben sich dadurch Unsicherheiten bei der Vergleichbarkeit des Endpunkts „100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit)“, dass nur Patienten in die Analyse eingeschlossen wurden, die die Studie vollständig abgeschlossen hatten (Completer-Analysis-Set).

Für den genannten Endpunkt werden die Studien **305** und **306** daher als nur **potentiell vergleichbar** betrachtet.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit / der Anfallshäufigkeit nach Subtyp

Die meta-analytische Zusammenfassung von Einzelstudienergebnissen setzt voraus, dass die untersuchten Messwerte näherungsweise normalverteilt ist. Dies kann meist für die mittlere Veränderung eines Messwerts, aber regelhaft nicht für die mediane Veränderung angenommen werden.

Aus diesem Grund werden in die Betrachtung der Endpunkte „Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit" und „Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Subtyp" nur die Ergebnisse derjenigen Studien herangezogen, in denen die Anfallshäufigkeit als Mittelwert berichtet ist. Bei diesen Endpunkten handelt es sich neben der „Prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit" auch um die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Subtyp D. Für die Subtypen B und C lagen keine Ergebnisse zur Veränderung des Mittelwertes vor.

Dies ist bei den folgenden Studien mit Wirkstoffen der zVT der Fall:

- Perampanel: 304, 305, 306

Hierbei werden die Studien **305** und **306** als nur **potentiell vergleichbar** betrachtet, da die Auswertung des Endpunkts nur auf denjenigen Patienten beruht, die die Studie vollständig abgeschlossen hatten (Completer-Analysis-Set).

Anfallsrate über die Studienzeit („seizure rate over time")

Die Anfallsrate über die Studienzeit ist ausschließlich in der **Cenobamat**-Studie **C017** und in keiner der Studien mit Wirkstoffen der zVT berichtet. Der Endpunkt wird daher für den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt.

Lebensqualität

Veränderung des QOLIE-31-P

In der **Cenobamat**-Studie **C017** wurde der Fragebogen QOLIE-31-P nur bei einem Teil der Patienten der mITT-Population erhoben. Dies liegt darin begründet, dass der Fragebogen in validierter Form nur in englischer Sprache vorlag, daher nur bei Patienten aus den USA, dem Vereinigten Königreich und Australien zur Benutzung kam. Konkret wurde der Fragebogen 32 von 109 Patienten im Arm mit Cenobamat in der Dosierung von 200 mg/Tag, 36 von 111 Patienten im Arm mit Cenobamat in der Dosierung von 400 mg/Tag und 32 von 106 Patienten im Placebo-Arm vorgelegt. Von diesen Patienten wurde der Fragebogen von 27, 33 bzw. 29 Patienten beantwortet.

In der **Eslicarbazepin**-Studie **304**, in den **Lacosamid**-Studien **0667** und **0755** sowie in der **Levetiracetam**-Studie **Zhou** wurde die Vorgänger-Version des QOLIE-31-P, der QOLIE-31, verwendet. In beiden Fragebögen werden die gleichen 30 Items abgefragt, der QOLIE-31-P enthält lediglich den Belastungsscore als zusätzlichen Summenskala. Die Berechnung des entscheidenden Gesamtscores ist in beiden Fragebögen identisch.

Für den genannten Endpunkt werden die Studien **304**, **0667**, **0755** und **Zhou** daher trotz dieser Unterschiede in der Operationalisierung als **vergleichbar** zur Studie C017 angesehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Die Operationalisierung von UE, schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE ist **in allen Studien**, für die Informationen zu diesen Endpunkten zur Verfügung stehen, mit der Operationalisierung in C017 **vergleichbar**.

Darstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT anhand der Klassifikation des MedDRA

In der **Cenobamat**-Studie **C017** wurden sämtliche UE nach SOC und PT anhand der MedDRA-Version 18.1 kodiert.

Informationen zu UE nach SOC anhand der MedDRA-Kodierung oder anhand eines vergleichbaren Konzepts liegt für keine der Studien der zVT vor. Für den indirekten Vergleich wurde daher keine Auswertung der UE nach SOC vorgenommen.

UE nach PT anhand der MedDRA-Kodierung oder anhand eines vergleichbaren Konzepts wurden in den folgenden Studien der zVT berichtet (in Klammern: zur Kodierung verwendetes System):

- Brivaracetam:
  - 1254 (MedDRA, Version 9.0)
- Eslicarbazepin:
  - 302 (MedDRA, Version 9.0)
  - 304 (MedDRA, Version 13.1)
- Gabapentin:
  - Yamauchi, Sivenius, The UK Gabapentin Study Group und The US Gabapentin Study Group (Kodiersystem nicht angegeben)
- Lacosamid:
  - 0667 (World Health Organization Adverse Reactions Terminology, WHOART)
  - 0755 (MedDRA, Version 9.0)
- Lamotrigin:
  - A008112 (Kodiersystem nicht angegeben)
  - USL05CTG (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms, COSTART)
- Levetiracetam:
  - N01102, Xiao (Kodiersystem nicht angegeben)
  - N132, Shorvon (COSTART)

  - N01221 (MedDRA, Version 9.0)
- Oxcarbazepin:
  - OT/PE-1 (Kodiersystem nicht angegeben)
  - PROSPER (MedDRA, Version nicht genannt)
- Perampanel:
  - 304, 305 (MedDRA, Version 13.0)
  - 306 (MedDRA, Version 13.1)
  - 335 (Kodiersystem nicht angegeben)
- Pregabalin:
  - A008112 (Kodiersystem nicht angegeben)
  - 1008-157 (COSTART)
- Topiramat:
  - Faught (WHOART)

In einigen der Studien ist demnach nicht angegeben, welches Kodiersystem verwendet wurde, oder es wurde ein anderes System als das in C017 verwendete MedDRA-System zur Kodierung der UE verwendet. In den Studien, in denen UE nach MedDRA kodiert wurden, wurde jeweils eine andere Version als in C017 verwendet (9.0, 13.0 oder 13.1 statt 18.1).

Es ist nicht auszuschließen, dass zwischen den einzelnen MedDRA-Versionen Unterschiede dahingehend bestehen, welche synonymen Begriffe auf Ebene der Lowest Level Terms (LLT) zu einem PT zusammengefasst werden. Auch bezüglich der Kodiersysteme COSTART und WHOART könnte es bei einzelnen UE Unterschiede geben, welche Begriffe auf welche Weise zu einem PT-analogen Konzept zusammengefasst werden.

Bei den PT, die in den Studien der zVT berichtet werden, handelt es sich jedoch vorwiegend um häufigere Ereignisse, die zudem meist bekannte Nebenwirkungen von Antikonvulsiva darstellen (z. B. Diplopie, Fatigue, Kopfschmerzen und Somnolenz). Es ist daher davon auszugehen, dass die jeweils beteiligten Prüfärzte unter gleich- oder ähnlich lautenden Begriffen auch das gleiche Konzept (d. h. den gleichen PT) verstehen. Innerhalb der ausgewerteten Quellen finden sich jedenfalls keine Hinweise, die dieser Annahme widersprechen.

Aufgrund dessen werden die Auswertungen zu UE nach PT (oder analogen Konzepten) in **allen Studien der zVT** als **vergleichbar** zu C017 angesehen.

Resultierender Studienpool

Nach Bewertung der Vergleichbarkeit der Studien im Hinblick auf die methodischen Faktoren gemäß der in Abschnitt 4.2.5.6 beschriebenen Methodik ergeben sich die in Abbildung 4-14 dargestellten Studienpools 1 und 2.

Von den insgesamt **29** bewerteten Studien mit Wirkstoffen der zVT wurden nach diesem Schritt **11** insgesamt als **vergleichbar** und **16** insgesamt als **potentiell vergleichbar** zur Cenobamat-Studie C017 bewertet. Innerhalb der 27 vergleichbaren oder potentiell vergleichbaren Studien hat sich damit keine Veränderung hinsichtlich der Gesamtbewertung ergeben.

2 Studien wurden in diesem Schritt als **nicht vergleichbar** bewertet und werden daher in den nachfolgenden Abschnitten nicht mehr berücksichtigt. Es handelt sich dabei um die folgenden Studien:

- Lamotrigin: Messenheimer
- Levetiracetam: Boon

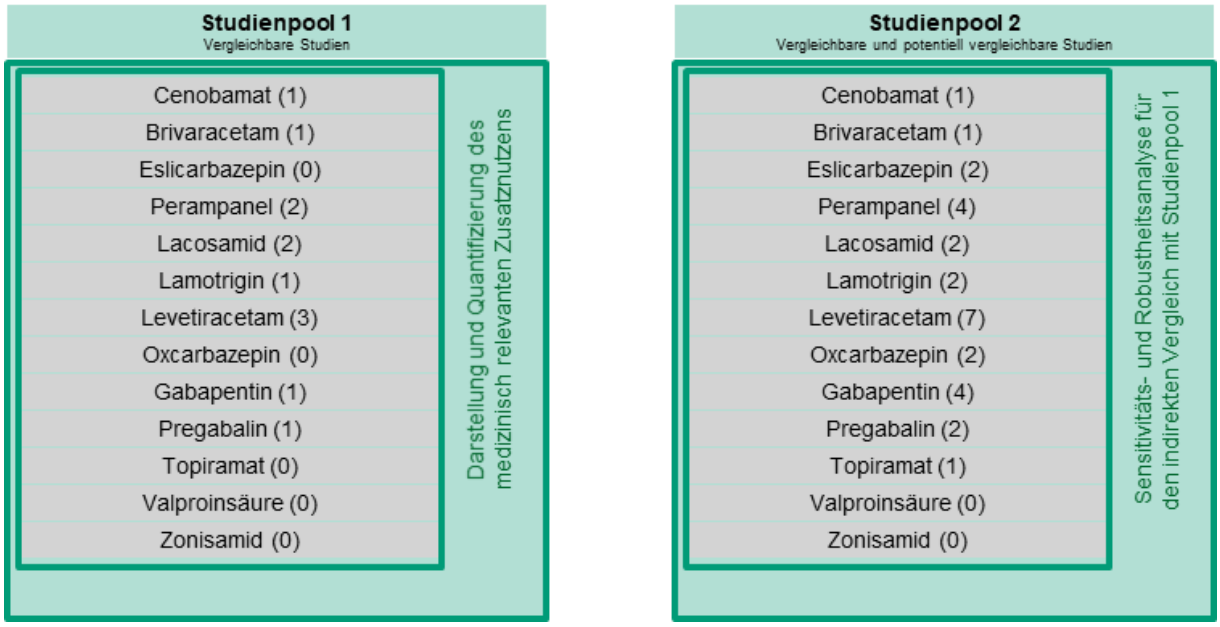


Abbildung 4-14: Indirekter Vergleich – Studienpoolzusammensetzung nach der Bewertung der Vergleichbarkeit der Antikonvulsiva-Vortherapie, der Effektmodifikatoren und der methodischen Faktoren

4.3.2.1.2.1.4 Finaler Studienpool nach Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

Die folgende Tabelle 4-36 enthält eine Übersicht über die einzelnen Schritte der Prüfung der Ähnlichkeitsannahme sowie die Gesamtbewertung, ob es sich bei der Studie um eine vergleichbare, eine potentiell vergleichbare oder eine nicht vergleichbare Studie handelt.

Studien, die hinsichtlich aller Effektmodifikatoren und aller methodischen Faktoren als vergleichbar angesehen wurden, wurden als **vollständig vergleichbare Studien** im indirekten Vergleich in Studienpool 1 berücksichtigt. Die Ergebnisse aus Studienpool 1 wurden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Studien, bei denen die Prüfung der Effektmodifikatoren und der methodischen Faktoren in mindestens einem Fall ergab, dass die Studien nur potentiell vergleichbar waren, wurden auch

insgesamt als potentiell vergleichbare Studien angesehen. **Potentiell vergleichbare Studien** bilden zusammen mit den vergleichbaren Studien den Studienpool 2. Die Ergebnisse aus Studienpool 2 wurden als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen.

Studien, bei denen die Prüfung der Effektmodifikatoren und der methodischen Faktoren in mindestens einem Fall ergab, dass die Studien nicht vergleichbar waren, wurden auch insgesamt als nicht vergleichbare Studien gewertet. **Nicht vergleichbare Studien** wurden bei der Berechnung des indirekten Vergleichs nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-36: Indirekter Vergleich – Finaler Studienpool nach Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

Studie	**Effektmodifikatoren**			**Methodische Faktoren**	**Gesamtbewertung**
	Vortherapie	**Weitere Studien- und Interventionscharakteristika**	**Weitere Patientencharakteristika**		
Brivaracetam					
1254	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Eslicarbazepin					
301	potentiell vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
302	potentiell vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
303	potentiell vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
304	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Gabapentin					
Yamauchi	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Sivenius	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Leach	potentiell vergleichbar	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
The UK Gabapentin Study Group	potentiell vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	vergleichbar / potentiell vergleichbar[1]	**potentiell vergleichbar**
The US Gabapentin Study Group	potentiell vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	vergleichbar / potentiell vergleichbar[1]	**potentiell vergleichbar**

Studie	Effektmodifikatoren			Methodische Faktoren	Gesamt-bewertung
	Vortherapie	Weitere Studien- und Interventions-charakteristika	Weitere Patienten-charakteristika		
Lacosamid					
0008	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
0667	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
0754	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
0755	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Lamotrigin					
A008112	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Naritoku	potentiell vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
Binnie	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
Messen-heimer	potentiell vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	**nicht vergleichbar**
Sander	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Levetiracetam					
Tsai	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
N01221	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Betts	potentiell vergleichbar	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
N132	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Xiao	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Shorvon	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**

Studie	Effektmodifikatoren			Methodische Faktoren	Gesamt-bewertung
	Vortherapie	Weitere Studien- und Interventions-charakteristika	Weitere Patienten-charakteristika		
Ben-Menachem	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
N01235	potentiell vergleichbar	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
Boon	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	**nicht vergleichbar**
N165	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
N01102	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Zhou	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Oxcarbazepin					
OT/PE 1	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
PROSPER	potentiell vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Perampanel					
208	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
304	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
305	vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	vergleichbar / potentiell vergleichbar[2]	**potentiell vergleichbar**
306	vergleichbar	vergleichbar	potentiell vergleichbar	vergleichbar / potentiell vergleichbar[2]	**potentiell vergleichbar**
335	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
Pregabalin					
A008112	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**vergleichbar**
A0081079	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
A0081194	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
1008-157	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**

Studie	Effektmodifikatoren			Methodische Faktoren	Gesamt-bewertung
	Vortherapie	Weitere Studien- und Interventions-charakteristika	Weitere Patienten-charakteristika		
Topiramat					
Zhang	vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
Meador	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
Faught	potentiell vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar	**potentiell vergleichbar**
Valproinsäure					
Gram	potentiell vergleichbar	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
Meador	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
Crawford	potentiell vergleichbar	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**
Iivanainen	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
88-194	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
Zonisamid					
Sackellares	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
922	potentiell vergleichbar	nicht vergleichbar	–	–	**nicht vergleichbar**
Brodie1	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
Brodie2	nicht vergleichbar	–	–	–	**nicht vergleichbar**
Lu	potentiell vergleichbar	vergleichbar	nicht vergleichbar	–	**nicht vergleichbar**

[1] Für 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit nur potentiell vergleichbar
[2] Für Endpunkte zur Anfallshäufigkeit nur potentiell vergleichbar

4.3.2.1.2.2 Prüfung der Homogenitätsannahme

Die Prüfung der Homogenitätsannahme erfolgte für jeden Endpunkt getrennt in Abschnitt 4.3.2.1.3 anhand der Ergebnisse aus Studienpool 1.

4.3.2.1.2.3 Verzerrungspotential auf Studienebene für Studien des indirekten Vergleichs

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 4-37: Indirekter Vergleich – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Cenobamat							
C017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam							
1254	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin							
302	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gabapentin							
Yamauchi	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sivenius	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
The UK Gabapentin Study Group	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
The US Gabapentin Study Group	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lacosamid							
667	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
755	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin							
A008112	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
USL05CTG	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Levetiracetam							
N132	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N165	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zhou	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Oxcarbazepin							
OT/PE-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel							
304	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin							
A008112	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1008-157	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat							
Faught	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-14 zeigt die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene für die im vorherigen Abschnitt 4.3.2.1.2.1 als relevant für den indirekten Vergleich identifizierten Studien des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT.

Die Randomisierungssequenz wurde in sämtlichen Studien in der Regel zentral über ein Interactive Response System (IXRS) erstellt. Alle Studien wurden mit Placebo als Kontrolle durchgeführt und waren daher doppelt verblindet, d. h. sowohl Studienteilnehmer als auch Studienpersonal hatten über den gesamten Studienzeitraum keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Der Patientenfluss ist für alle Studien transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es ließen sich in den Quellen keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, ggf. endpunktübergreifende verzerrende Aspekte finden.

Insgesamt war das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat und der Wirkstoffe der zVT daher als niedrig zu bewerten.

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 4-38: Indirekter Vergleich – Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

Studie	Studien-pool	Mortalität	Veränderung der Anfallshäufigkeit	Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Base-line	Neben-wirkungen[1,2]
Cenobamat					
C017	1 / 2	ja	ja	ja	ja
Brivaracetam					
1254	1 / 2	ja	ja	ja	ja
Eslicarbazepin					
302	2	ja	ja	ja	ja
304	2	ja	ja	ja	ja
Gabapentin					
Yamauchi	1 / 2	nein	ja	nein	ja
Sivenius	2	nein	ja	nein	ja
The UK Gabapentin Study Group	2	nein	ja	nein	ja
The US Gabapentin Study Group	2	nein	ja	nein	ja
Lacosamid					
0667	1 / 2	nein	ja	ja	ja
0755	1 / 2	ja	ja	ja	ja
Lamotrigin					
A008112	1 / 2	ja	ja	nein	ja
USL05CTG	2	nein	ja	nein	ja
Levetiracetam					
N01221	1 / 2	ja	ja	nein	ja
N132	1 / 2	ja	ja	nein	ja

N165	2	ja	ja	nein	ja
N01102	2	nein	ja	nein	ja
Shorvon	1 / 2	ja	ja	nein	ja
Xiao	2	nein	ja	nein	ja
Zhou	2	nein	ja	ja	nein
Oxcarbazepin					
OT/PE-1	2	ja	ja	nein	ja
PROSPER	2	ja	ja	nein	ja
Perampanel					
304	1 / 2	ja	ja	ja	Ja
305	2	ja	ja	ja	ja
306	2	ja	ja	ja	ja
335	1 / 2	ja	ja	nein	ja
Pregabalin					
A008112	1 / 2	ja	ja	nein	ja
1008-157	2	ja	ja	nein	Ja
Topiramat					
Faught	2	ja	ja	nein	ja

[1]) Gemäß Dossiervorlage sind ausschließlich a priori definierte unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse (UESI) darzustellen (vgl. Abschnitt 4.3.1.1). In der Cenobamat-Studie C017 wurden UESI weder a priori noch post-hoc definiert. Aufgrund dessen wurden UESI im indirekten Vergleich nicht berücksichtigt.

[2]) Die Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien des indirekten Vergleichs im Hinblick auf methodische Faktoren ergab, dass für die Studien der zVT keine Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach System-Organ-Klasse vorlagen (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2.1.3). Auf eine Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC wurde aufgrund dessen verzichtet.

QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy Questionnaire 31-P

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.**

4.3.2.1.3.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Mortalität

Tabelle 4-39: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Mortalität

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	-
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	-
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	-
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	-
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	-
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	●
N01102	2	-
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	●
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-15 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Mortalität mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

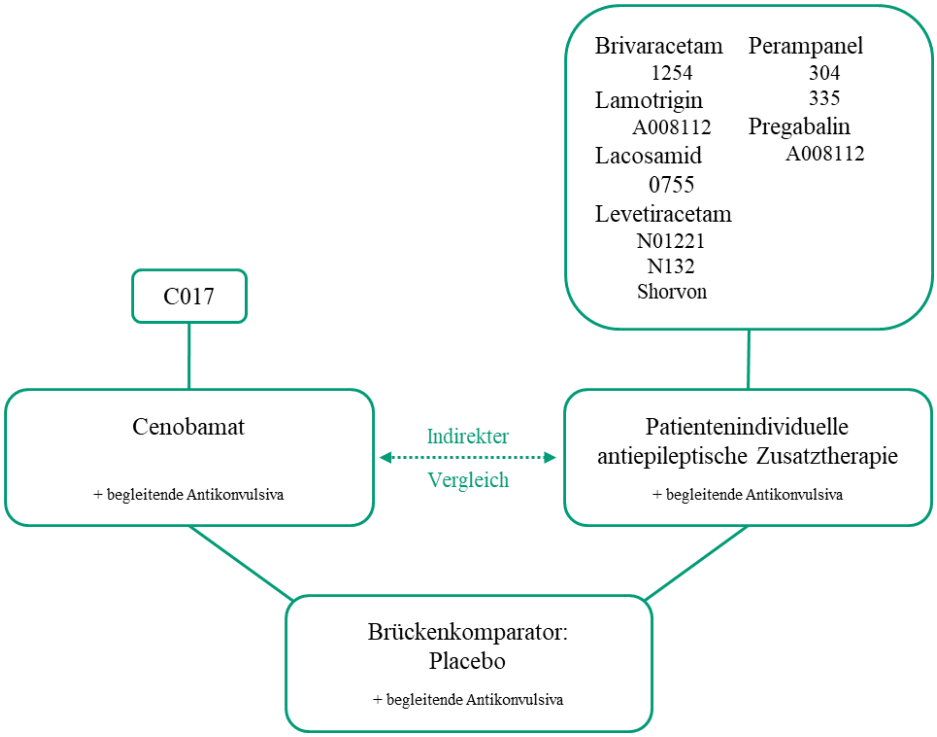


Abbildung 4-15: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Mortalität – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-16 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Mortalität mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

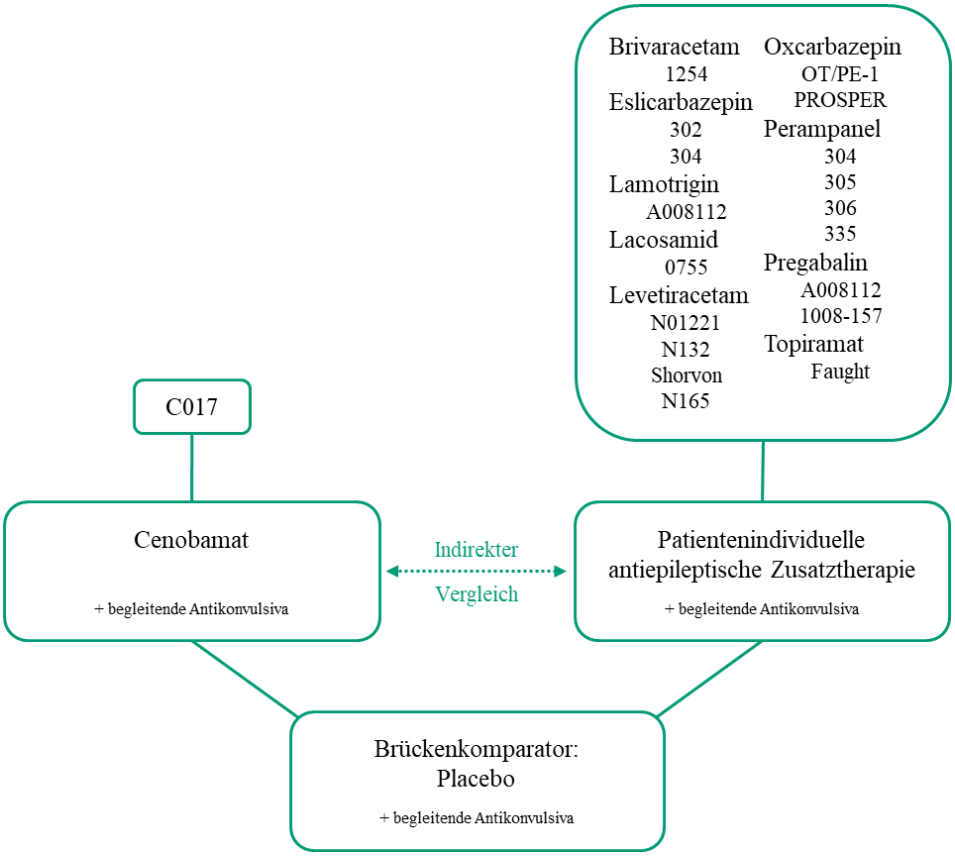


Abbildung 4-16: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Mortalität – Studienpool 2

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

Tabelle 4-40: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Gesamtüberleben ist in Epilepsie-Studien in der Regel nicht als eigenständiger Endpunkt definiert. Stattdessen erfolgt die Auswertung der Mortalität anhand der Patienten, die infolge eines UE verstorben sind. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** Hauptanalyse: Für den Endpunkt Mortalität wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit UE mit Todesfolge Nebenanalyse Zudem wird die folgende Nebenanalyse dargestellt (Studienpool 2): • Anteil der Patienten mit UE mit Todesfolge

	Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die bei den jeweiligen Studien spezifiziert sind.
Cenobamat	
C017	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt.
Eslicarbazepin	
302	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
304	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Lacosamid	
0755	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Lamotrigin	
A008112	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Levetiracetam	
N132	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
N01221	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
N165	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt.
Shorvon	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Oxcarbazepin	
OT/PE-1	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
PROSPER	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, durchgeführt.
Perampanel	
304	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
305	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
306	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
335	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt.

Pregabalin	
A008112	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
1008-157	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Topiramat	
Faught	**Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
ITT: Intention-to-treat; SAS: Safety analysis set; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-41: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
0755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N165	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Oxcarbazepin						
OT/PE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1008-157	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat						
Faught	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der mITT-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten. Dies entsprach 106 der 108 Patienten im Placebo-Arm, 109 der 110 Patienten im 200-mg-Cenobamat-Arm und 111 der 111 Patienten im 400-mg-Cenobamat-Arm. Demnach wurden weniger als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

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

Tabelle 4-42: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Mortalität

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	0 (0)	108	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	1 (0,3)	108	0 (0)	1,01 [0,04; 24,52]	1,01 [0,04; 24,96]	0 [-0,01; 0,02]	0,997
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	1 (0,2)	224	1 (0,4)	0,53 [0,03; 8,37]	0,52 [0,03; 8,43]	0 [-0,01; 0,01]	0,649
302 800mg/ 1200mg	2	199	0 (0)	100	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,02; 0,02]	n.v.
Lacosamid									
755 200mg/ 400mg	1,2	322	0 (0)	163	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
Lamotrigin									
A008112 300/400mg	1,2	141	0 (0)	140	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	0 (0)	95	1 (1,1)	0,16 [0,01; 3,88]	0,16 [0,01; 3,91]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,26
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	1 (0,5)	70	0 (0)	1 [0,04; 24,38]	1,01 [0,04; 25,06]	0 [-0,02; 0,03]	0,998

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	1 (0,5)	112	0 (0)	1,59 [0,07; 38,67]	1,6 [0,06; 39,49]	0 [-0,01; 0,02]	0,776
N165 1000mg/3000mg	2	143	0 (0)	70	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,02; 0,02]	n.v.
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	4 (0,8)	173	2 (1,2)	0,67 [0,12; 3,61]	0,66 [0,12; 3,66]	0 [-0,02; 0,01]	0,638
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	0 (0)	121	1 (0,8)	0,16 [0,01; 4]	0,16 [0,01; 4,03]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,268
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	0 (0)	121	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
305 8mg/12mg	2	250	0 (0)	136	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
306 4mg/8mg	2	341	0 (0)	185	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	1 (0,2)	176	1 (0,6)	0,33 [0,02; 5,27]	0,33 [0,02; 5,31]	0 [-0,02; 0,01]	0,434
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	1 (0,7)	140	0 (0)	2,76 [0,11; 67,29]	2,78 [0,11; 68,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,533
1008-157 150-600mg	2	131	0 (0)	73	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,02; 0,02]	n.v.
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	0 (0)	45	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,03; 0,03]	n.v.

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der Cenobamat-Studie C017 verstarben über den gesamten Studienverlauf keine Patienten.

Studien der zVT

Auch in den Studien mit Wirkstoffen der zVT verstarben nur sehr wenige Patienten. Der Anteil verstorbener Patienten lag in den untersuchten Studien in einem Bereich von 0 % bis 1,2 %.

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.

Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen, dass nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten in der Studie zu Cenobamat und in den Studien der zVT im Verlauf des Studienzeitraums verstarben (vgl. Tabelle 4-42).

Aufgrund der geringen Ereigniszahl war für den indirekten Vergleich ein statistisch sinnvoll interpretierbares Ergebnis nicht zu erwarten. Auf die Durchführung einer meta-analytischen

Zusammenfassung der Studienergebnisse wurde daher ebenso verzichtet wie auf die nachgelagerte Berechnung des indirekten Vergleichs.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 Morbidität - Veränderung der Anfallshäufigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.2.1 Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-43: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	●
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	-
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	●
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	●
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	-
N01102	2	●
Zhou	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	●
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-17 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

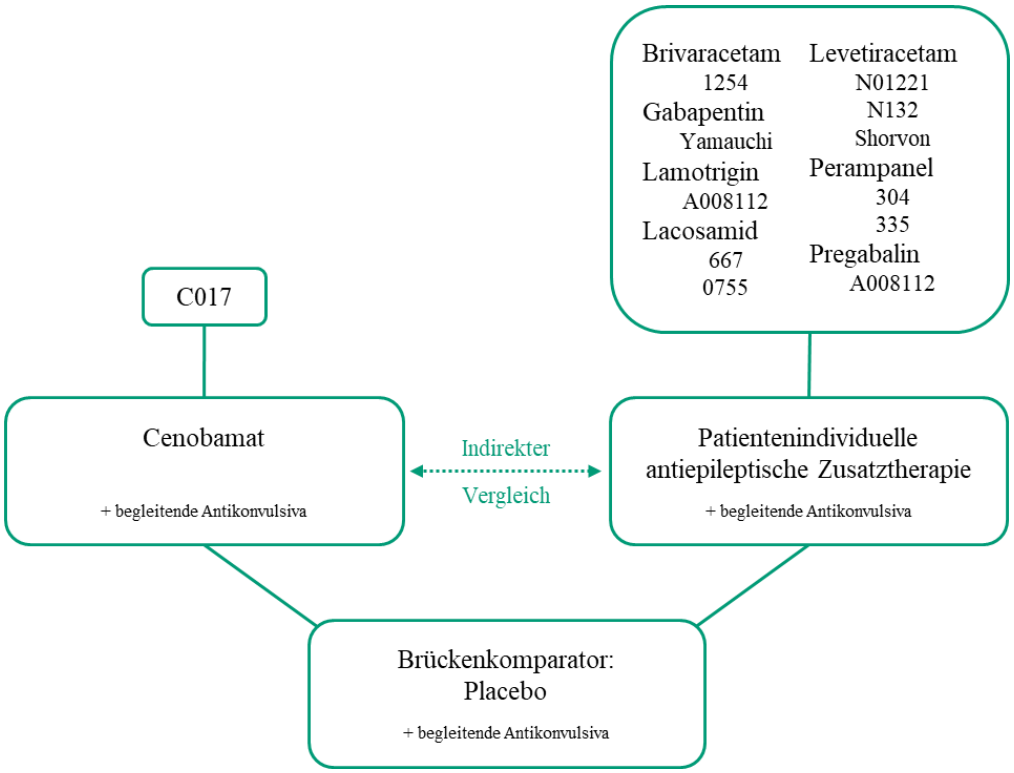


Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 1.

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-18 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

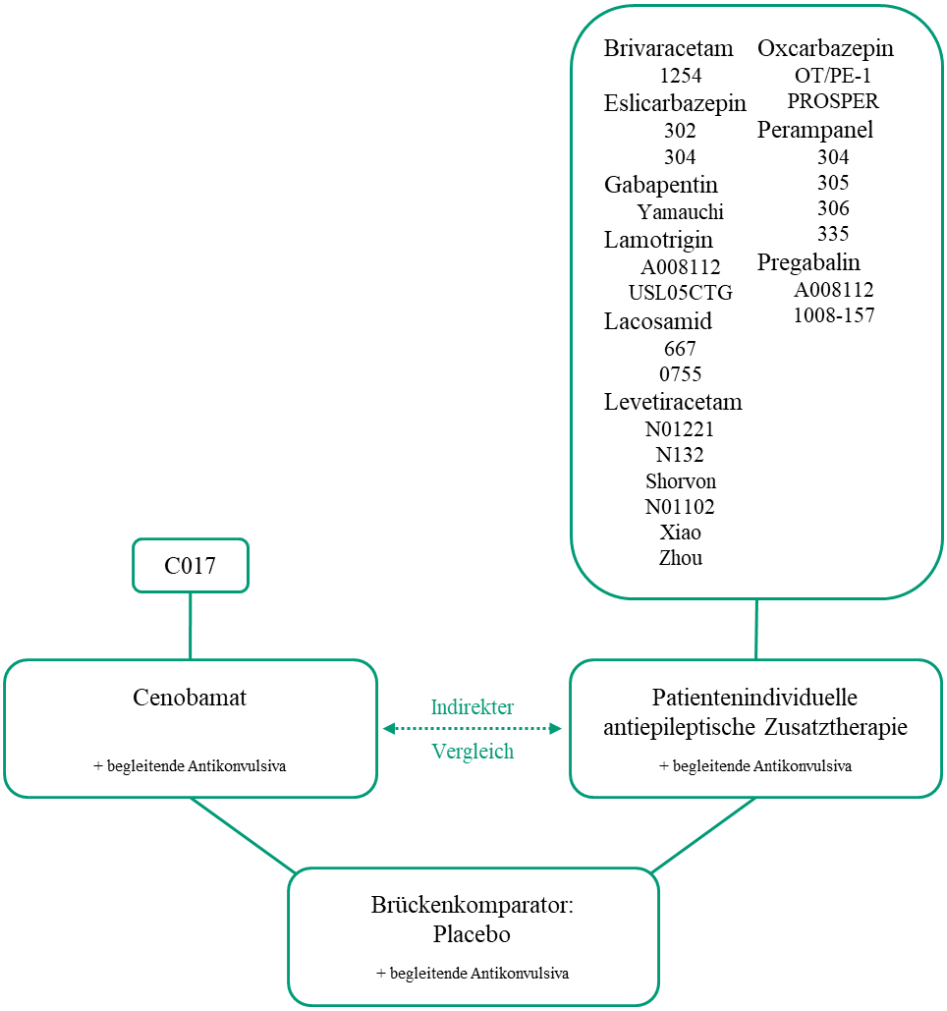


Abbildung 4-18: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 2

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: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Studie	Operationalisierung
Alle Studien	**Hintergrund**
(Allgemeines)	Das Hauptziel der Therapie von Epilepsie-Patienten ist nach DGN und internationalen Leitlinien die Reduktion der Anfälle, idealerweise als Anfallsfreiheit, d. h. als 100 %ige Reduktion der Anfallshäufigkeit. Erfasst werden Anfälle in Epilepsie-Studien in der Regel mittels Anfallstagebüchern, die durch den jeweiligen Patienten oder eine nahestehende Person ausgefüllt und zu jedem Erhebungszeit eingesammelt und ausgewertet werden. Die Anfalls-Subtypen werden in der Regel nach der Klassifikation der ILAE definiert. Im Allgemeinen wird im Rahmen klinischer Studien der Behandlungserfolg hinsichtlich einer Reduktion der Anfallshäufigkeit über einen Vergleich der Anfälle während einer

Studie	Operationalisierung
	definierten Baselinephase gegenüber der Behandlungsphase (ggf. Titrationsphase und Erhaltungsphase) ermittelt. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** Hauptanalyse Für den Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit Nebenanalyse Für den Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte in der Studie C017 mit Hilfe eines Patiententagebuchs. In dieses Anfallstagebuch sollten die Probanden täglich Art und Anzahl aller Anfälle aufzeichnen. Bei jedem Studienbesuch wurde das Anfallstagebuch eingesammelt, überprüft und den Probanden wurde ein neues Tagebuch ausgeteilt. Die Baseline-Anfallshäufigkeit wurde durch das Zählen der Anfälle über die 8-wöchige Baselinephase der Studie C017 berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Anfälle durch die Anzahl der Tage ohne fehlende Anfallsdaten im Intervall geteilt und anschließend mit 28 multipliziert. Die Anfallshäufigkeit über die doppel-blinde Studienphase (18 Wochen) wurde analog bestimmt. Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich aus der Berechnung 100 × ((D-B))/B, wobei „B“ die Basisanfallshäufigkeit und „D“ die Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Studienphase darstellen. Für die Berechnung der Veränderung der Anfallshäufigkeit war durch die Definition der Einschlusskriterien für keinen Patienten die Basis-Anfallshäufigkeit gleich null. Die Responder-Raten sind definiert als die Anzahl der Patienten welche jeweils eine Reduktion von 100% der Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Anfallshäufigkeit erreicht (Responder) oder nicht erreicht haben (Non-Responder). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der mITT-Population durchgeführt d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten.

Studie	Operationalisierung
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte in der Studie 1254 mit Hilfe einer täglich aktualisierten Karteikarte auf dem Datum und Anzahl der Anfälle dokumentiert wurde. Die Erhebung wurde über die gesamte Behandlungsphase (16 Wochen, ohne Abtitrationsphase), d. h. über eine 8-wöchige Dosis-Findungsphase sowie eine anschließende 8-wöchige Erhaltungsphase durchgeführt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der fokalen ITT-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Eslicarbazepin	
302	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Erhaltungsphase keine Anfälle auftraten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
304	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Erhaltungsphase keine Anfälle auftraten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Gabapentin	
Yamauchi	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurde auf der Grundlage der täglichen Anfalls-Aufzeichnungen erhoben, die jeder Patient über Auftreten und Art der Anfälle führte. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl innerhalb 12-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der PPS-Population durchgeführt, d. h. Patienten, die die Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.
Lacosamid	
667	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Erhaltungsphase keine Anfälle auftraten.

Studie	Operationalisierung
	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
0755	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, bei denen während der Erhaltungsphase keine Anfälle auftraten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Lamotrigin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden Anfallsart und -häufigkeit vom Patienten selbst oder einem Familienmitglied, Betreuer oder gesetzlichen Vormund in einem täglichen Anfallstagebuch aufgezeichnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 6-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 17-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
USL05CTG	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden die Anfallshäufigkeit (für alle Arten von partiellen Anfällen) und Anfallstage aus dem täglichen Tagebuch ermittelt, das jeder Patient während der Studie führte. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 24-wöchigen Behandlungsphase (Dosis-Titration + Erhaltungstherapie). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der randomisierten Patienten, welche die doppel-blinde Studienphase beendeten durchgeführt.
Levetiracetam	
N132	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte mittels eines Anfallstagebuch. Die Analyse wurde auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Evaluierungssphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung nach Studienbeginn hatten.

Studie	Operationalisierung
N01102	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte mittels selbstberichteter Anfallstagebüchern, in denen die Patienten oder ihre Bezugspersonen Datum, Dauer und Beschreibung jedes Anfalls notierten. Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Anfälle vom Prüfarzt aufgenommen und gemäß der ILAE-Kriterien klassifiziert. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen Behandlungsphase (4-wöchiges Titrationsintervall und 12-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
N01221	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden die Patienten angewiesen, täglich eine Karteikarte zu führen, die Datum, Anzahl, Dauer und Beschreibung der Anfälle zu jedem Zeitraum enthielt. Die Anfallshäufigkeit wurde anhand der Karteikarte bei jedem Studienbesuch aufgezeichnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Evaluierungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline-Anfallswert berichteten.
Shorvon	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte mittels selbstberichteter Anfallstagebüchern, in denen die Patienten oder ihre Bezugspersonen Datum, Dauer und Beschreibung jedes Anfalls notierten. Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Anfälle vom Prüfarzt aufgenommen und gemäß der ILAE-Kriterien klassifiziert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der *inferential* ITT-Population durchgeführt, d. h. allen Patienten der ITT-Population, für die während des Auswertungszeitraums Wirksamkeitsdaten erhalten wurden.
Xiao	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden die Anzahl und die Art der Anfälle vom Patienten oder einem nahen Angehörigen in einem Anfallstagebuch festgehalten- Das Anfallstagebuch wurde bei jedem Besuch überprüft. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase (4-wöchiges Titrationsintervall und 12-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
Zhou	**Erhebung des Endpunkts** Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen Behandlungsphase (4-wöchiges Titrationsintervall und 12-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der randomisierten Patienten, welche die Studie beendeten, durchgeführt.
Oxcarbazepin	
OT/PE-1	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte auf Basis eines Tagesbuchs, das die Patienten während der gesamten Erhaltungsphase führten. In das Tagebuch wurden sowohl das Datum als auch die Uhrzeit jedes Anfalls notiert. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 24-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
PROSPER	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit erfolgte auf Basis eines Tagebuchs. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen Baselinephase gegenüber der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen doppelt-verblindeten Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der *pragmatic* ITT-Population mit auswertbaren Daten durchgeführt, (d. h. allen randomisierten Patienten mit Anfallsdaten für ≥ 21 aufeinanderfolgende Tage in der Baseline-Phase, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, mindestens einen On-Treatment-Besuch hatten und ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage mit Anfallstagebuchdaten nach Erhalt des Studienmedikaments). Des Weiteren wird bei der Berechnung die gesamte ITT-Population im Nenner verwendet.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der *pragmatic* ITT-Population durchgeführt, d.h. alle Patienten die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten und Anfallsdaten berichteten. Des Weiteren wird bei der Berechnung die gesamte ITT-Population im Nenner verwendet.

Studie	Operationalisierung
305	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der CAS-Population durchgeführt, d.h. alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der Studie bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten
306	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden mittels eines Anfallstagebuchs erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der CAS-Population durchgeführt, d.h. alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und an der Studie bis zum vorgesehenen Studienende teilgenommen hatten
335	Die Daten zum Endpunkt 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden mittels eines Anfallstagebuchs erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasst, die ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments erhielten und für die während der doppelblinden Behandlungsphase Daten zur Anfallshäufigkeit vorlagen.
Pregabalin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden Anfallsart und -häufigkeit vom Patienten selbst oder einem Familienmitglied, Betreuer oder gesetzlichen Vormund in einem täglichen Anfallstagebuch aufgezeichnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 6-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 17-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
1008-157	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit waren alle Patienten angehalten, während der 6-wöchigen Baseline-Periode und der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsperiode täglich ein Anfallstagebuch zu führen, mit oder ohne Hilfe einer Pflegeperson. Die Häufigkeit und die Art der Anfälle wurden anhand der Tagebucheinträge ermittelt. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; FAS: *Full analysis set*; ILAE; *International League Against Epilepsy*; ITT: *Intention-to-treat*	

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

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

Tabelle 4-45: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Gabapentin						
Yamauchi	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
0755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
USL05CTG	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zhou	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Oxcarbazepin						
OT/PE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
306	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1008-157	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der mITT-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten. Dies entsprach 106 der 108 Patienten im Placebo-Arm, 109 der 110 Patienten im 200-mg-Cenobamat-Arm und 111 der 111 Patienten im 400-mg-Cenobamat-Arm. Demnach wurden weniger als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für

eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den folgenden Studien mit **Wirkstoffen der zVT** gab es Hinweise auf ein ggf. abweichendes Verzerrungspotential:

In den Studien **Yamauchi** (9,1 %), **USL05CTG** (9,0 %), **Zhou** (14,3 %), sowie **306** (10,8 %) sowie wurden mehr als 5 % (aber in keiner Studie mehr als 15 %) der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt. Allerdings wurde in allen diesen Studien der Patientenfluss und die Gründe für den Ausschluss der nicht berücksichtigten Patienten nachvollziehbar dargestellt und die Überschreitung der 5-%-Grenze war nur vergleichsweise gering. Zudem bestand zwischen den Studienarmen der Studien kein wesentlicher Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen. Aufgrund dessen wird auch für diese Studien von einem **niedrigen** Verzerrungspotential für den vorliegenden Endpunkt ausgegangen.

In den Studien **1008-157** (23,5 %) und **305** (17,5 %) hingegen wurden ebenso mehr als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten nicht berücksichtigt. In beiden Studien war der tatsächliche Anteil der nicht berücksichtigten Patienten jedoch ≥ 15 %, wodurch trotz der nachvollziehbaren Darstellung der Gründe für den Ausschluss dieser Patienten das Verzerrungspotential als **hoch** bewertet wurde.

Bei allen übrigen Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	220	15 (6,8)	106	0 (0)	14,97 [0,90; 247,86]	16,07 [0,95; 271,12]	0,07 [0,03; 0,1]	0,059
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	5 (1,5)	108	0 (0)	3,69 [0,21; 66,18]	3,75 [0,21; 68,32]	0,02 [0; 0,03]	0,375
Eslicarbazepin									
302 800mg/ 1200mg	2	197	12 (6,1)	100	1 (1)	6,09 [0,8; 46,18]	6,42 [0,82; 50,11]	0,05 [0,01; 0,09]	0,08
304 800mg/ 1200mg	2	384	12 (3,1)	212	2 (0,9)	3,31 [0,75; 14,66]	3,39 [0,75; 15,28]	0,02 [0; 0,04]	0,115
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	115	0 (0)	75	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,02; 0,02]	n.v.
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	214	6 (2,8)	96	0 (0)	5,85 [0,33; 102,78]	6,02 [0,34; 107,89]	0,03 [0; 0,05]	0,227
755 200mg/ 400mg	1,2	318	8 (2,5)	159	3 (1,9)	1,33 [0,36; 4,96]	1,34 [0,35; 5,13]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,668
Lamotrigin									
A008112 300/400mg	1,2	141	4 (2,8)	140	1 (0,7)	3,97 [0,45; 35,09]	4,06 [0,45; 36,77]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,215

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
USL05CTG 300mg	2	65	7 (10,8)	67	1 (1,5)	7,22 [0,91; 57,03]	7,97 [0,95; 66,68]	0,09 [0,01; 0,17]	0,061
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	11 (5,5)	95	0 (0)	11,01 [0,66; 184,88]	11,65 [0,68; 199,86]	0,06 [0,02; 0,09]	0,096
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	205	6 (2,9)	69	0 (0)	4,4 [0,25; 77,04]	4,53 [0,25; 81,44]	0,03 [0; 0,06]	0,311
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	7 (3,3)	112	1 (0,9)	3,7 [0,46; 29,68]	3,79 [0,46; 31,2]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,218
Xiao 1000-3000mg	2	28	3 (10,7)	28	2 (7,1)	1,5 [0,27; 8,3]	1,56 [0,24; 10,14]	0,04 [-0,11; 0,18]	0,642
N01102 3000mg	2	102	11 (10,8)	100	2 (2)	5,39 [1,23; 23,72]	5,92 [1,28; 27,45]	0,09 [0,02; 0,15]	0,026
Zhou 3000mg	2	13	1 (7,7)	11	0 (0)	2,56 [0,11; 56,87]	2,76 [0,1; 74,78]	0,08 [-0,12; 0,27]	0,553
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	61 (11,8)	173	1 (0,6)	20,33 [2,84; 145,58]	22,91 [3,15; 166,54]	0,11 [0,08; 0,14]	0,003
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	245	20 (8,2)	121	4 (3,3)	2,47 [0,86; 7,07]	2,6 [0,87; 7,78]	0,05 [0; 0,1]	0,092
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	266	5 (1,9)	121	0 (0)	5,02 [0,28; 89,98]	5,11 [0,28; 93,17]	0,02 [0; 0,04]	0,274
305 8mg/12mg	2	201	9 (4,5)	120	2 (1,7)	2,69 [0,59; 12,23]	2,77 [0,59; 13,02]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,201
306 4mg/8mg	2	303	14 (4,6)	166	2 (1,2)	3,83 [0,88; 16,67]	3,97 [0,89; 17,7]	0,03 [0,01; 0,06]	0,073
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	529	20 (3,8)	175	1 (0,6)	6,62 [0,89; 48,94]	6,84 [0,91; 51,32]	0,03 [0,01; 0,05]	0,064

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	6 (3,9)	140	1 (0,7)	5,53 [0,67; 45,33]	5,71 [0,68; 48,05]	0,03 [0; 0,07]	0,111
1008-157 150-600mg	2	100	4 (4)	56	1 (1,8)	2,24 [0,26; 19,55]	2,29 [0,25; 21,02]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,466

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erreichten während der doppelblinden Studienphase 15 von 220 Patienten und damit 6,8 % der mit Cenobamat behandelten Patienten eine 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) gegenüber Baseline. Von den 106 mit Placebo behandelten Patienten erreichte während der doppelblinden Studienphase kein Patient eine 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) gegenüber Baseline.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht einer Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die Anfallsfreiheit von 1.397 % (RR [95 %-KI]: 14,97 [0,90; 247,86]), der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,059).

Studien der zVT

In den Studien mit Wirkstoffen der zVT erreichte während der doppelblinden Studienphase in der Regel nur ein geringer Anteil an Patienten eine 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit (Anfallsfreiheit) gegenüber Baseline.

In den mit C017 vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 lag der Anteil der Patienten mit Anfallsfreiheit unter einem der Wirkstoffe der zVT zwischen 0 % und 3,9 %, während 0 % bis 1,9 % unter Placebo eine Anfallsfreiheit erreichten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde in keiner der Studien aus Studienpool 1 beobachtet.

Eine Besonderheit ergab sich in der Gabapentin-Studie Yamauchi (Studienpool 2). In dieser Studie erreichte keiner der Patienten eine Anfallsfreiheit (Studie mit sogenannten Doppelnullzellen). Eine Korrektur der Doppelnullzellen geht mit einer erheblichen Verzerrung

und damit einem Fehlen der Aussagefähigkeit der Effektschätzer einher. Daher werden Studien mit Doppelnullzellen in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt.

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

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Der Übersicht halber werden für die Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, ergab die Meta-Analyse analoge Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD).

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

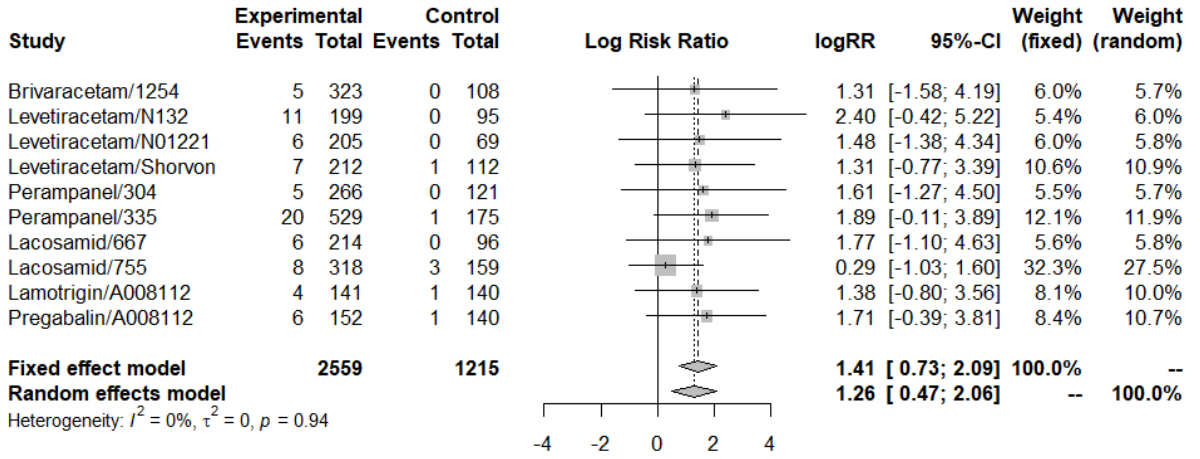


Abbildung 4-19: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – für die Studien der zVT – Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-19 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-47: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse – Studienpool 1	Random	4,23 [0,23; 76,05]	4,40 [0,24; 80,88]	0,04 [0,01; 0,08]	0,328

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie					

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte in allen Effektmaßen einen zumindest numerischen Vorteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-47). Bezogen auf das relative Risiko konnte eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die Anfallsfreiheit zu Gunsten von Cenobamat um das 4,23-fache beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 4,32 [0,23; 76,05]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,328).

Aus statistischer Sicht zu beachten ist bei der Interpretation der Daten, dass das Erreichen einer Anfallsfreiheit in dieser hochgradig therapierefraktären Population ein vergleichsweise seltenes Ereignis ist. Bereits das Auftreten eines einzelnen Anfalls im untersuchten Zeitraum führte dazu, dass der betroffene Patient nicht mehr als anfallsfrei gewertet wurde. Patienten unter Placebo erreichten fast nie eine Anfallsfreiheit (vgl. Tabelle 4-46), was zur Konsequenz hat, dass die Berechnung der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs eine große Anzahl Nullzellen beinhaltet.

Beide Effekte, die relative Seltenheit der Anfallsfreiheit in der Zielpopulation und das häufige Auftreten von Nullzellen, haben eine verringerte Präzision der Schätzung und damit breitere Konfidenzintervalle zur Folge. Letztlich wird dadurch der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds erschwert.

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

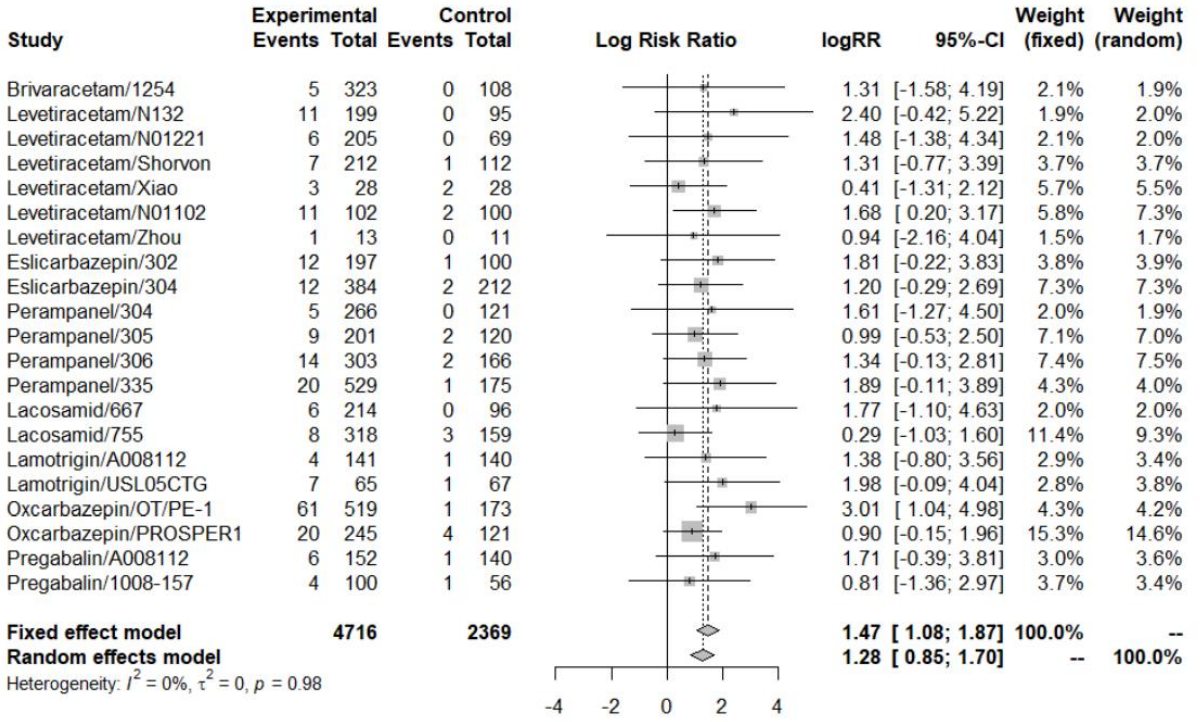


Abbildung 4-20: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-20 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05).

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-48: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	4,23 [0,23; 76,05]	4,4 [0,24; 80,88]	0,04 [0,01; 0,08]	0,328
Nebenanalyse Studienpool 2	Random	4,18 [0,25; 71,13]	4,24 [0,24; 73,69]	0,03 [0; 0,07]	0,323

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 2 zeigte in allen Effektmaßen einen zumindest numerischen Vorteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-48). Bezogen auf das relative Risiko konnte eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die Anfallsfreiheit zu Gunsten von Cenobamat um das 4,18-fache beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 4,18 [0,25; 71,13]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,323).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.2.2 Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-49: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	●
Sivenius	2	●
The UK Gabapentin Study Group	2	●
The US Gabapentin Study Group	2	●
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	●
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	●
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	-
N01102	2	●
Zhou	2	●
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	-
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	●
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-21 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

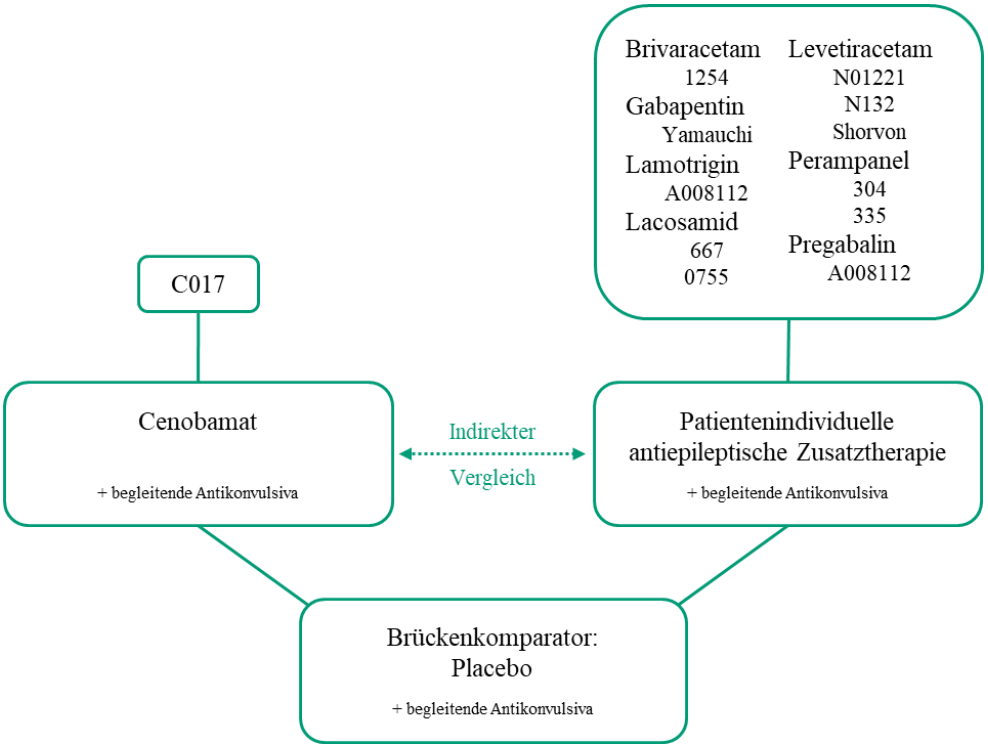


Abbildung 4-21: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-22 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

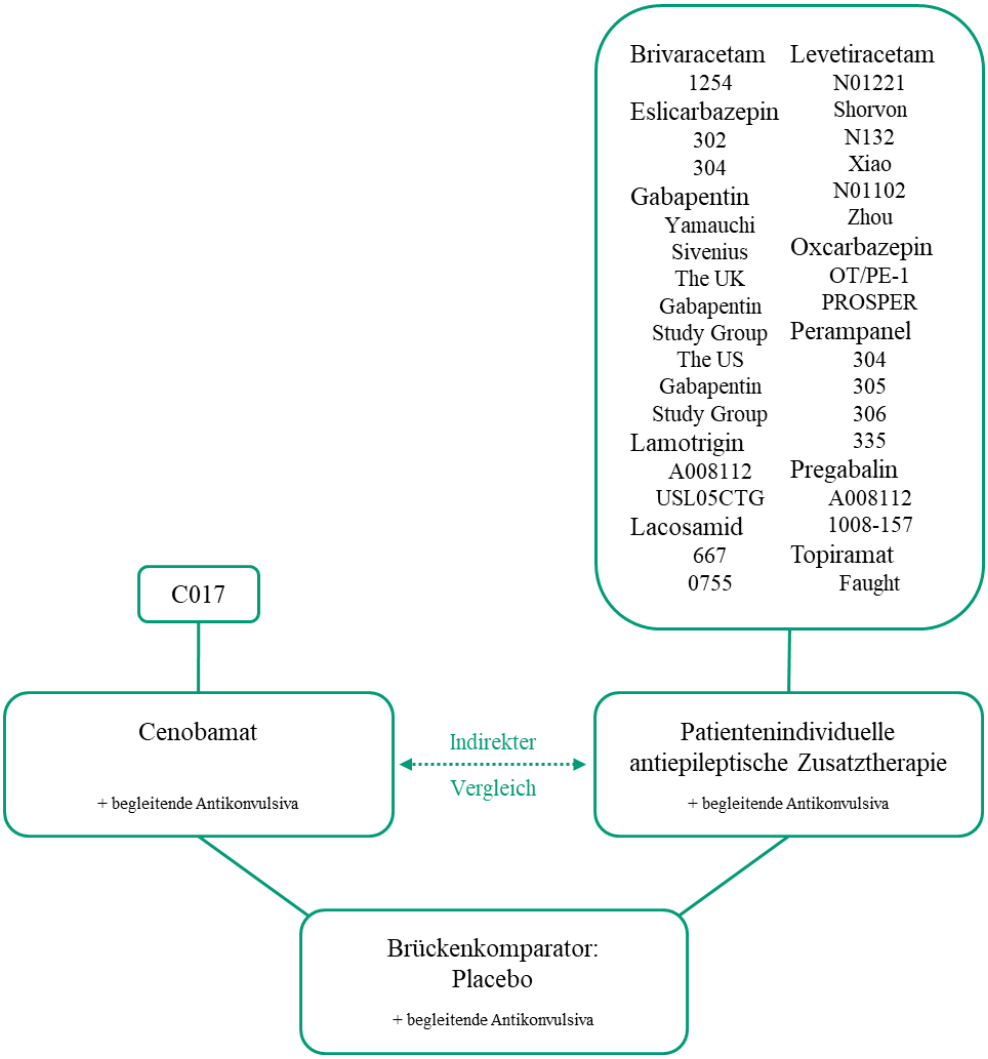


Abbildung 4-22: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 2

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

Tabelle 4-50: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Das Hauptziel der Therapie von Epilepsie-Patienten ist nach DGN und internationalen Leitlinien die Reduktion der Anfälle. Erfasst werden Anfälle in Epilepsie-Studien in der Regel mittels Anfallstagebüchern, die durch den jeweiligen Patienten oder eine nahestehende Person ausgefüllt und zu jedem Erhebungszeit eingesammelt und ausgewertet werden. Die Anfalls-Subtypen werden in der Regel nach der Klassifikation der ILAE definiert. Im Allgemeinen wird im Rahmen klinischer Studien der Behandlungserfolg hinsichtlich

Studie	Operationalisierung
	einer Reduktion der Anfallshäufigkeit über einen Vergleich der Anfälle während einer definierten Baselinephase gegenüber der Behandlungsphase (ggf. Titrationsphase und Erhaltungsphase) ermittelt. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** Hauptanalyse Für den Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline Nebenanalyse Für den Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse (Studienpool 1 nach Ausschluss N132) zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1 durchgeführt: • Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte in der Studie C017 mit Hilfe eines Patiententagebuchs. In dieses Anfallstagebuch sollten die Probanden täglich Art und Anzahl aller Anfälle aufzeichnen. Bei jedem Studienbesuch wurde das Anfallstagebuch eingesammelt, überprüft und den Probanden wurde ein neues Tagebuch ausgeteilt. Die Baseline-Anfallshäufigkeit wurde durch das Zählen der Anfälle über die 8-wöchige Baselinephase der Studie C017 berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Anfälle durch die Anzahl der Tage ohne fehlende Anfallsdaten im Intervall geteilt und anschließend mit 28 multipliziert. Die Anfallshäufigkeit über die doppel-blinde Studienphase (18 Wochen) wurde analog bestimmt. Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich aus der Berechnung 100 × ((D-B))/B, wobei „B“ die Basisanfallshäufigkeit und „D“ die Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Studienphase darstellen. Für die Berechnung der Veränderung der Anfallshäufigkeit war durch die Definition der Einschlusskriterien für keinen Patienten die Basis-Anfallshäufigkeit gleich null. Die Responder-Raten sind definiert als die Anzahl der Patienten, welche jeweils eine Reduktion von 50% der Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Anfallshäufigkeit erreicht (Responder) oder nicht erreicht haben (Non-Responder). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der mITT-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten

Studie	Operationalisierung
	nach der Baseline-Phase berichteten.
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte in der Studie 1254 mit Hilfe einer täglich aktualisierten Karteikarte auf der Datum und Anzahl der Anfälle dokumentiert wurde. Die Erhebung wurde über die gesamte Behandlungsphase (16 Wochen, ohne Abtitrationsphase), d. h. über eine 8-wöchige Dosis-Findungsphase sowie eine anschließende 8-wöchige Erhaltungsphase durchgeführt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der fokalen ITT-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Eslicarbazepin	
302	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die während der Erhaltungsphase eine ≥ 50 % Reduktion der Anfälle erreichten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
304	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die während der Erhaltungsphase eine ≥ 50 % Reduktion der Anfälle erreichten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Gabapentin	
Yamauchi	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurde auf der Grundlage der täglichen Anfalls-Aufzeichnungen erhoben, die jeder Patient über Auftreten und Art der Anfälle führte. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl innerhalb 12-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der PPS-Population durchgeführt, d. h. Patienten, die die Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.
Sivenius	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte in einer 3-monatigen Behandlungsphase, die sich an eine 2-monatige Baseline-phase anschloss.

Studie	Operationalisierung
	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
The UK Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurde auf der Grundlage der Aufzeichnungen in einem Anfallstagebuch erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 3-monatigen Baseline-phase gegenüber der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der randomisierten Patienten durchgeführt. Von der Analyse wurden 14 Patienten (9 unter Gabapentin-Behandlung und 5 unter Placebo-Behandlung ausgeschlossen). Gründe für den Ausschluss waren weniger als 1 Anfall pro Woche während der Baselinephase, weniger als 56 Tage geführtes Anfallstagebuch und ein Einnahmestop der Studienmedikation nach mehr als 14 Tagen.
The US Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline hielten die Patienten während der 12-wöchigen doppelt-verblindeten Studienphase das Auftreten und die Art der Anfälle in einem Tagebuch fest. Das Tagebuch wurde mit Hilfe des Prüfarztes transkribiert. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Lacosamid	
667	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die während der Erhaltungsphase eine ≥ 50 % Reduktion der Anfälle gegenüber der Baselinephase erreichten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomi-sierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
0755	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wird durch die Anzahl sowie den Anteil an Patienten operationalisiert, die während der Erhaltungsphase eine ≥ 50 % Reduktion der Anfälle gegenüber der Baselinephase erreichten. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens 1 Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.

Studie	Operationalisierung
Lamotrigin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden Anfallsart und -häufigkeit vom Patienten selbst oder einem Familienmitglied, Betreuer oder gesetzlichen Vormund in einem täglichen Anfallstagebuch aufgezeichnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 6-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 17-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
USL05CTG	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit wurden die Anfallshäufigkeit (für alle Arten von partiellen Anfällen) und Anfallstage aus dem täglichen Tagebuch ermittelt, das jeder Patient während der Studie führte. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 24-wöchigen Behandlungsphase (Dosis-Titration + Erhaltungstherapie). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der randomisierten Patienten, welche die doppel-blinde Studienphase beendeten durchgeführt.
Levetiracetam	
N132	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte mittels eines Anfallstagebuch. Die Analyse wurde auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Evaluierungssphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und die mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung nach Studienbeginn hatten.
N01102	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte mittels selbstberichteter Anfallstagebüchern, in denen die Patienten oder ihre Bezugspersonen Datum, Dauer und Beschreibung jedes Anfalls notierten. Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Anfälle vom Prüfarzt aufgenommen und gemäß der ILAE-Kriterien klassifiziert. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen Behandlungsphase (4-wöchiges Titrationsintervall und 12-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
N01221	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden die Patienten angewiesen, täglich eine Karteikarte zu führen, die Datum, Anzahl, Dauer und Beschreibung der Anfälle zu jedem Zeitraum enthielt. Die Anfallshäufigkeit wurde anhand der Karteikarte bei jedem Studienbesuch aufgezeichnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Evaluierungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt, d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline-Anfallswert berichteten.
Shorvon	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte mittels selbstberichteter Anfallstagebüchern, in denen die Patienten oder ihre Bezugspersonen Datum, Dauer und Beschreibung jedes Anfalls notierten. Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Anfälle vom Prüfarzt aufgenommen und gemäß der ILAE-Kriterien klassifiziert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der *inferential* ITT-Population durchgeführt, d. h. allen Patienten der ITT-Population, für die während des Auswertungszeitraums Wirksamkeitsdaten erhalten wurden.
Xiao	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden die Anzahl und die Art der Anfälle vom Patienten oder einem nahen Angehörigen in einem Anfallstagebuch festgehalten- Das Anfallstagebuch wurde bei jedem Besuch überprüft. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase (4-wöchiges Titrationsintervall und 12-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Zhou	**Erhebung des Endpunkts** Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen Behandlungsphase (4-wöchiges Titrationsintervall und 12-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der randomisierten Patienten, welche die Studie beendeten, durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
Oxcarbazepin	
OT/PE-1	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte auf Basis eines Tagesbuchs, das die Patienten während der gesamten Erhaltungsphase führten. In das Tagebuch wurden sowohl das Datum als auch die Uhrzeit jedes Anfalls notiert. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 24-wöchigen Be-handlungs-phase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
PROSPER	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline erfolgte auf Basis eines Tagebuchs. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 8-wöchigen Baselinephase gegenüber der Anfallsanzahl in der 16-wöchigen doppelt-verblindeten Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population mit auswertbaren Daten durchge-führt, (d. h. allen randomisierten Patienten mit Anfallsdaten für ≥ 21 aufeinanderfolgende Tage in der Baseline-Phase, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten, mindestens einen On-Treatment-Besuch hatten und ≥ 14 aufeinanderfolgende Tage mit Anfallstagebuchdaten nach Erhalt des Studienmedikaments).
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen rando-misierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.
305	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen rando-misierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.

Studie	Operationalisierung
306	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden mittels eines Anfallstagebuchs erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.
335	Die Daten zum Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden mittels eines Anfallstagebuchs erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasst, die ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments erhielten und für die während der doppelblinden Behandlungsphase Daten zur Anfallshäufigkeit vorlagen.
Pregabalin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline wurden Anfallsart und -häufigkeit vom Patienten selbst oder einem Familienmitglied, Betreuer oder gesetzlichen Vormund in einem täglichen Anfallstagebuch aufgezeichnet. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl innerhalb der 6-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 17-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
1008-157	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline waren alle Patienten angehalten, während der 6-wöchigen Baseline-Periode und der 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsperiode täglich ein Anfallstagebuch zu führen, mit oder ohne Hilfe einer Pflegeperson. Die Häufigkeit und die Art der Anfälle wurden anhand der Tagebucheinträge ermittelt. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 12-wöchigen Behandlungsphase. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
Topiramat	
Faught	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline führten die Patienten ein Tagebuch, in dem sie das Datum und die Uhrzeit jedes Anfalls und eine Beschreibung des Anfallstyps notierten. Der Prüfarzt klassifizierte dann einzelne Anfälle als einfach partiell, komplex partiell oder partiell, die sich zu sekundär generalisierten Anfällen entwickeln. Wenn die Anfälle in einem Cluster auftraten, wurde dies vermerkt und die Anzahl und Dauer der einzelnen Anfälle wurden, wenn möglich, geschätzt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; FAS: *Full analysis set*; ILAE; *International League Against Epilepsy*; ITT: *Intention-to-treat*	

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

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

Tabelle 4-51: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Gabapentin						
Yamauchi	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Sivenius	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
The UK Gabapentin Study Group	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
The US Gabapentin Study Group	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
0755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
USL05CTG	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zhou	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Oxcarbazepin						
OT/PE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1008-157	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat						
Faught	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der mITT-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten. Dies entsprach 106 der 108 Patienten im Placebo-Arm, 109 der 110 Patienten im 200-mg-Cenobamat-Arm und 111 der 111 Patienten im 400-mg-Cenobamat-Arm. Demnach wurden weniger als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

In den Studien **304** (Eslicarbazepin, 8,3 %) **Yamauchi** (9,1 %)**, The UK Gabapentin Study Group** (11,0 %) und **The US Gabapentin Study Group** (Gabapentin; 5,5 %), **USL05CTG** (Lamotrigin; 9,0 %) und **Zhou** (Levetiracetam; 14,3 %) wurden mehr als 5 % (aber in keiner Studie mehr als 15 %) der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt. Allerdings wurde in allen diesen Studien der Patientenfluss und die Gründe für den Ausschluss der nicht berücksichtigten Patienten nachvollziehbar dargestellt und die Überschreitung der 5-%-Grenze war nur vergleichsweise gering. Zudem bestand zwischen den Studienarmen der Studien kein wesentlicher Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen. Aufgrund dessen wird auch für diese Studien von einem **niedrigen** Verzerrungspotential für den vorliegenden Endpunkt ausgegangen.

Bei allen übrigen Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	220	130 (59,1)	106	23 (21,7)	2,72 [1,87; 3,97]	5,21 [3,05; 8,89]	0,37 [0,27; 0,48]	<0,001
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	98 (30,3)	108	18 (16,7)	1,82 [1,16; 2,86]	2,18 [1,25; 3,81]	0,14 [0,05; 0,22]	0,01
Eslicarbazepin									
302 800mg/ 1200mg	2	197	76 (38,6)	100	13 (13)	2,97 [1,73; 5,08]	4,2 [2,2; 8,05]	0,26 [0,16; 0,35]	<0,001
304 800mg/ 1200mg	2	384	139 (36,2)	212	49 (23,1)	1,57 [1,18; 2,07]	1,89 [1,29; 2,76]	0,13 [0,06; 0,21]	0,002
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	115	17 (14,8)	75	5 (6,7)	2,22 [0,85; 5,76]	2,43 [0,86; 6,89]	0,08 [0; 0,17]	0,102
Sivenius 900mg/ 1200mg	2	25	5 (20)	18	3 (16,7)	1,2 [0,33; 4,39]	1,25 [0,26; 6,07]	0,03 [-0,2; 0,27]	0,783
The UK Gabapentin Study Group 1200mg	2	52	12 (23,1)	61	5 (8,2)	2,82 [1,06; 7,47]	3,36 [1,1; 10,29]	0,15 [0,02; 0,28]	0,038

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	144	21 (14,6)	95	7 (7,4)	1,98 [0,88; 4,47]	2,15 [0,87; 5,27]	0,07 [-0,01; 0,15]	0,101
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	214	79 (36,9)	96	21 (21,9)	1,69 [1,11; 2,56]	2,09 [1,2; 3,65]	0,15 [0,05; 0,26]	0,014
755 200mg /400mg	1,2	318	120 (37,7)	159	41 (25,8)	1,46 [1,09; 1,97]	1,74 [1,14; 2,66]	0,12 [0,03; 0,21]	0,013
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	34 (24,1)	140	30 (21,4)	1,13 [0,73; 1,73]	1,17 [0,67; 2,04]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,592
USL05CTG 300mg	2	65	13 (20)	67	12 (17,9)	1,12 [0,55; 2,26]	1,15 [0,48; 2,74]	0,02 [-0,11; 0,15]	0,76
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	76 (38,2)	95	7 (7,4)	5,18 [2,49; 10,8]	7,77 [3,42; 17,66]	0,31 [0,22; 0,39]	<0,001
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	205	46 (22,4)	69	8 (11,6)	1,94 [0,96; 3,9]	2,21 [0,98; 4,94]	0,11 [0,01; 0,2]	0,064
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	57 (26,9)	112	12 (10,7)	2,51 [1,41; 4,48]	3,06 [1,57; 6]	0,16 [0,08; 0,24]	0,002
Xiao 1000-3000mg	2	28	7 (25)	28	7 (25)	1 [0,4; 2,48]	1 [0,3; 3,35]	0 [-0,23; 0,23]	1
N01102 3000mg	2	102	57 (55,9)	100	26 (26)	2,15 [1,48; 3,12]	3,61 [1,99; 6,53]	0,3 [0,17; 0,43]	<0,001
Zhou 3000mg	2	13	8 (61,5)	11	2 (18,2)	3,38 [0,9; 12,74]	7,2 [1,08; 47,96]	0,43 [0,08; 0,78]	0,071

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	205 (39,5)	173	22 (12,7)	3,11 [2,07; 4,66]	4,48 [2,77; 7,25]	0,27 [0,2; 0,33]	<0,001
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	245	94 (38,4)	121	34 (28,1)	1,37 [0,99; 1,89]	1,59 [0,99; 2,56]	0,1 [0; 0,2]	0,061
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	266	98 (36,8)	121	32 (26,4)	1,39 [1; 1,95]	1,62 [1,01; 2,61]	0,1 [0,01; 0,2]	0,053
305 8mg/12mg	2	250	84 (33,6)	136	20 (14,7)	2,28 [1,47; 3,55]	2,93 [1,71; 5,05]	0,19 [0,11; 0,27]	<0,001
306 4mg/8mg	2	341	108 (31,7)	184	33 (17,9)	1,77 [1,25; 2,5]	2,12 [1,37; 3,29]	0,14 [0,06; 0,21]	0,001
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	529	181 (34,2)	175	34 (19,4)	1,76 [1,27; 2,44]	2,16 [1,42; 3,27]	0,15 [0,08; 0,22]	0,001
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	54 (35,5)	140	30 (21,4)	1,66 [1,13; 2,43]	2,02 [1,2; 3,41]	0,14 [0,04; 0,24]	0,01
1008-157 150-600mg	2	131	41 (31,3)	73	8 (11)	2,86 [1,42; 5,76]	3,7 [1,63; 8,42]	0,2 [0,1; 0,31]	0,003
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	33 (36,7)	45	8 (17,8)	2,06 [1,04; 4,09]	2,68 [1,11; 6,43]	0,19 [0,04; 0,34]	0,038

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erreichten während der doppelblinden Studienphase 130 von 220 Patienten und damit 59,1 % der mit Cenobamat behandelten Patienten eine ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (vgl. Tabelle 4-52). Von den 106 mit Placebo behandelten Patienten erreichten während der doppelblinden Studienphase hingegen nur 23 von 106 und damit 21,7 % eine ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen entspricht einer deutlichen Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit von 172 % (RR [95 %-KI]: 2,72 [1,87; 3,97]), der Unterschied war statistisch signifikant (p < 0,001).

Studien der zVT

In den Studien der Wirkstoffe der zVT erreichte während der doppelblinden Studienphase in der Regel nur ein geringer Anteil an Patienten eine ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (vgl. Tabelle 4-52).

In den mit C017 vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 lag der Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline unter einem der Wirkstoffe der zVT zwischen 14,8 % und 38,2 %, während 6,7 % bis 26,4 % unter Placebo eine solche Reduktion der Anfallshäufigkeit erreichten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde in den folgenden Studien aus Studienpool 1 beobachtet (angegeben jeweils als RR [95 %-KI]):

- Brivaracetam
  - 1254: 1,82 [1,16; 2,86]
- Lacosamid
  - 667: 1,69 [1,11; 2,56]
  - 0755: 1,46 [1,09; 1,97]
- Levetiracetam
  - N132: 5,18 [2,49; 10,8]
  - Shorvon: 2,51 [1,41; 4,48]
- Perampanel
  - 335: 1,76 [1,27; 2,44]
- Pregabalin
  - A008112: 1,66 [1,13; 2,43]

In allen übrigen Studien aus Studienpool 1 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-23 und Abbildung 4-25). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Zur besseren Übersicht werden für die Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, ergab die Meta-Analyse analoge Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD).

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

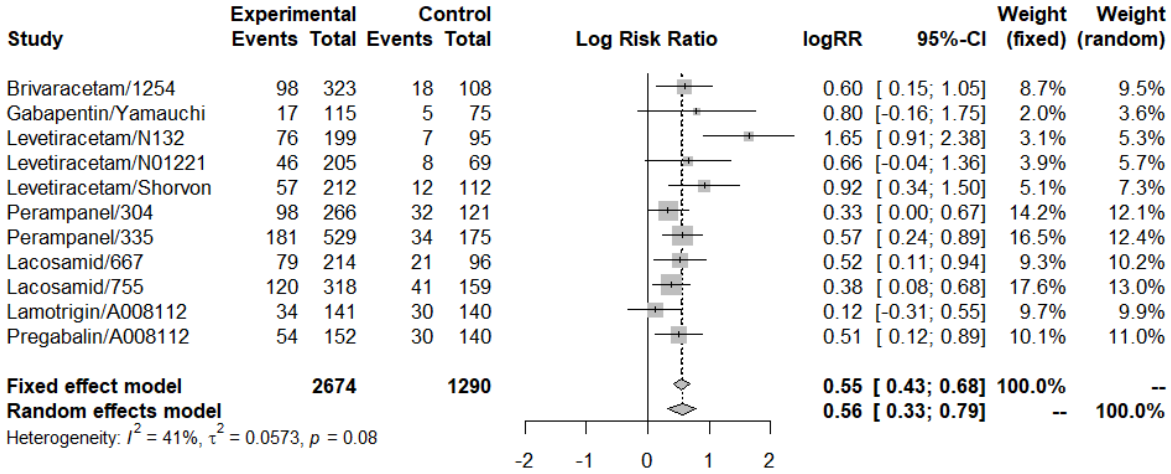


Abbildung 4-23: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-23 dargestellt handelte es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Bei der Betrachtung des I^2-Werts fällt jedoch auf, dass eine moderate Heterogenität innerhalb der Studien zu bestehen scheint (I^2 = 41 %). Zur Überprüfung dieses Sachverhalts wurde eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt (siehe Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1 auf S. 324f).

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-53: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,56 [1,02; 2,39]	2,45 [1,35; 4,41]	0,24 [0,13; 0,35]	0,042

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte in allen Effektmaßen einen zumindest numerischen Vorteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-53). Bezogen auf das relative Risiko konnte eine deutliche Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit zu Gunsten von Cenobamat um das 1,56-fache beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 1,56 [1,02; 2,39]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,042).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

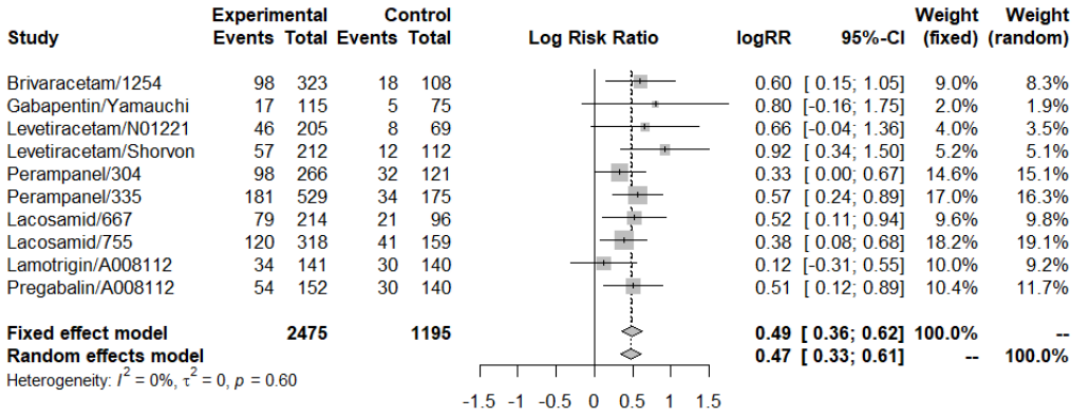


Abbildung 4-24: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Sensitivitätsanalyse ohne N132 zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1

Bei der Betrachtung der Meta-Analyse für den Endpunkt ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline in Studienpool 1 fällt auf, dass innerhalb der eingeschlossenen Studien eine moderate Heterogenität zu bestehen scheint (I^2 = 41 %, vgl. Abbildung 4-23). Augenscheinlich scheint diese Heterogenität insbesondere auf die Levetiracetam-Studie N132 zurückzuführen zu sein, deren Effektschätzer im Vergleich zu den übrigen Studien wie ein Ausreißer wirkt.

Tatsächlich reduziert sich die zuvor moderate Heterogenität in Studienpool 1 nach Ausschluss der Studie N132 auf 0 % (vgl. Abbildung 4-24). Es wird demnach durch den Ausschluss dieser Studie ein vollständig homogener Studienpool erreicht.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-54: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,56 [1,02; 2,39]	2,45 [1,35; 4,41]	0,24 [0,13; 0,35]	0,042

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Nebenanalyse Studienpool 1 nach Ausschluss N132	Random	1,70 [1,14; 2,53]	2,71 [1,54; 4,74]	0,25 [0,15; 0,36]	0,009

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Die Sensitivitätsanalyse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT nach Ausschluss der Studie N132 zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in allen Effektmaßen für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-54). Bezogen auf das relative Risiko konnte eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die Anfallsfreiheit zu Gunsten von Cenobamat um das 1,70-fache beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 1,70 [1,14; 2,53]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,009).

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Studie N132 zeigt ein zur Hauptanalyse grundsätzlich konsistentes Ergebnis. Im Vergleich zur Hauptanalyse ist jedoch die Präzision der Schätzung, ebenso wie der eigentliche Effektschätzer leicht erhöht.

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

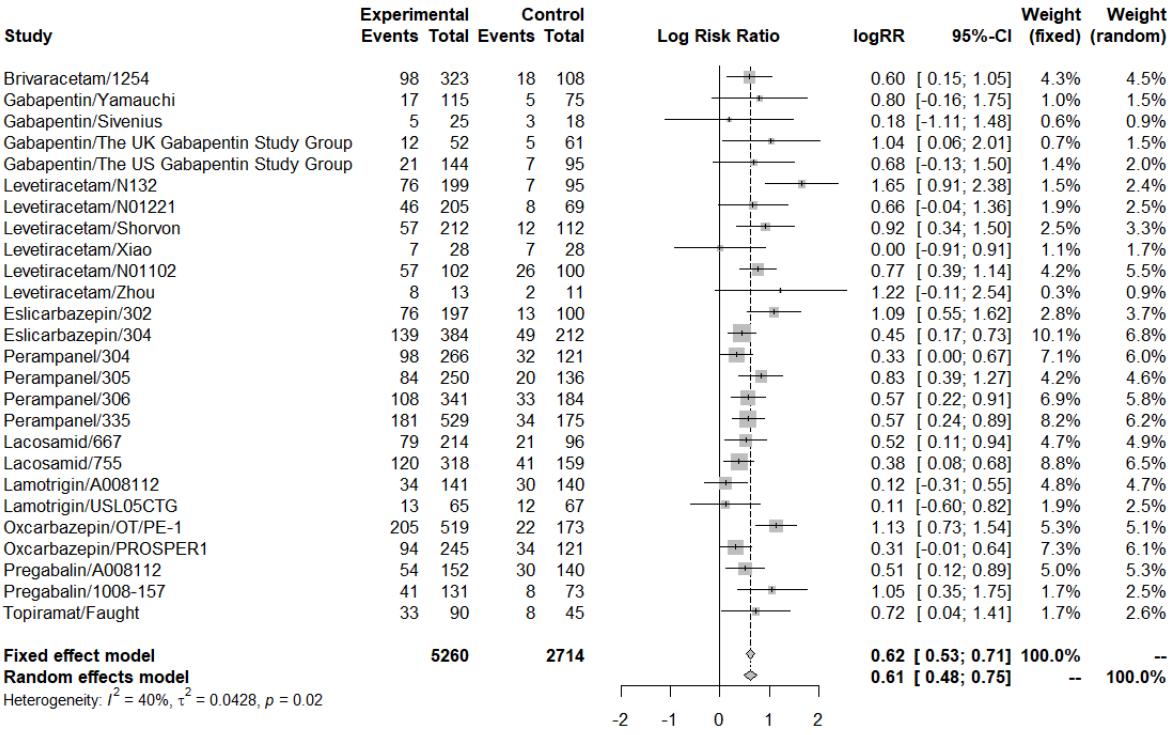


Abbildung 4-25: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-25 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen heterogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p = 0,02). Der I^2-Wert deutet auf eine moderate Heterogenität der Studien hin (I^2 = 40 %).

Da Studienpool 2 sowohl die mit C017 vergleichbaren als auch die nur potentiell vergleichbaren Studien umfasst, war mit einer Heterogenität in diesem Studienpool zu rechnen. Bei der Analyse von Studienpool 2 handelt es sich zudem nur um eine Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1, die nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Aus diesen beiden Gründen wird auf weitergehende Untersuchungen, mit dem Ziel die Heterogenität zu reduzieren, verzichtet.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-55: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,56 [1,02; 2,39]	2,45 [1,35; 4,41]	0,24 [0,13; 0,35]	0,042
Nebenanalyse Studienpool 2	Random	1,48 [0,99; 2,2]	2,25 [1,28; 3,93]	0,22 [0,12; 0,33]	0,056

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 2 zeigte in allen Effektmaßen einen zumindest numerischen Vorteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-55). Bezogen auf das relative Risiko konnte eine Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für die ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline zu Gunsten von Cenobamat um das 1,48-fache beobachtet werden (RR [95 %-KI]: 1,48 [0,99; 2,20]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,056).

Bezogen auf das OR und die absolute RD konnten hingegen signifikante Vorteile von Cenobamat beobachtet werden (OR [95 %-KI]: (2,25 [1,28; 3,93], RD [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,35]).

Letztlich sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 vollständig konsistent zur Hauptanalyse mit Studienpool 1. Der im Gegensatz zu Studienpool 1 statistisch nicht signifikante Effekt im RR lässt sich durch die verringerte Präzision der Schätzung infolge der Heterogenität in Studienpool 2 erklären.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.2.3 Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Tabelle 4-56: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	-
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	-
304	2	-
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	-
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	-
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	-
0755	1 / 2	-
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	-
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	-
N132	1 / 2	-
Xiao	2	-
Shorvon	1 / 2	-
N165	2	-
N01102	2	-
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	-
PROSPER	2	-
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	-
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
1008-157	2	-
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	-
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-26 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

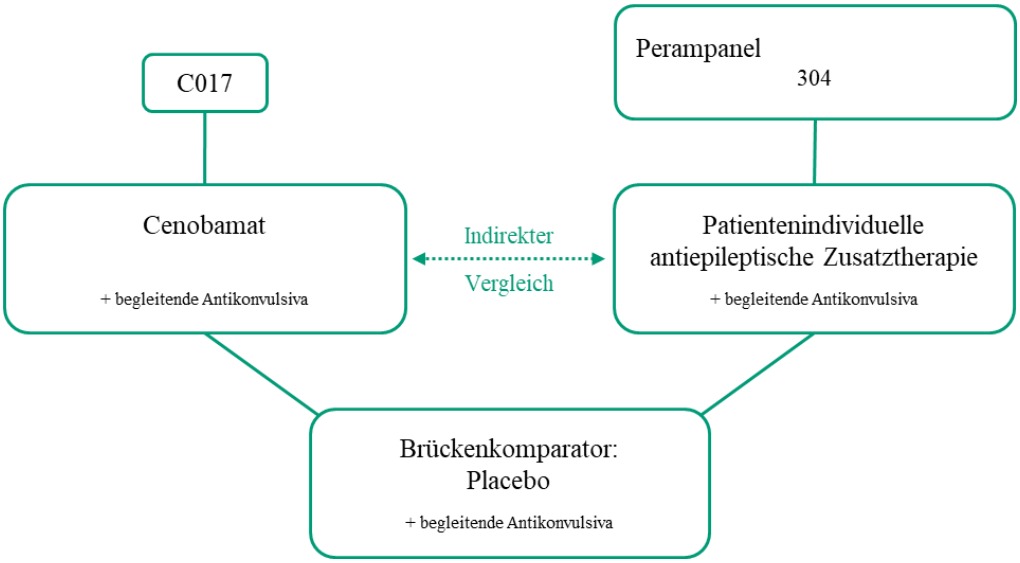


Abbildung 4-26: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-27 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

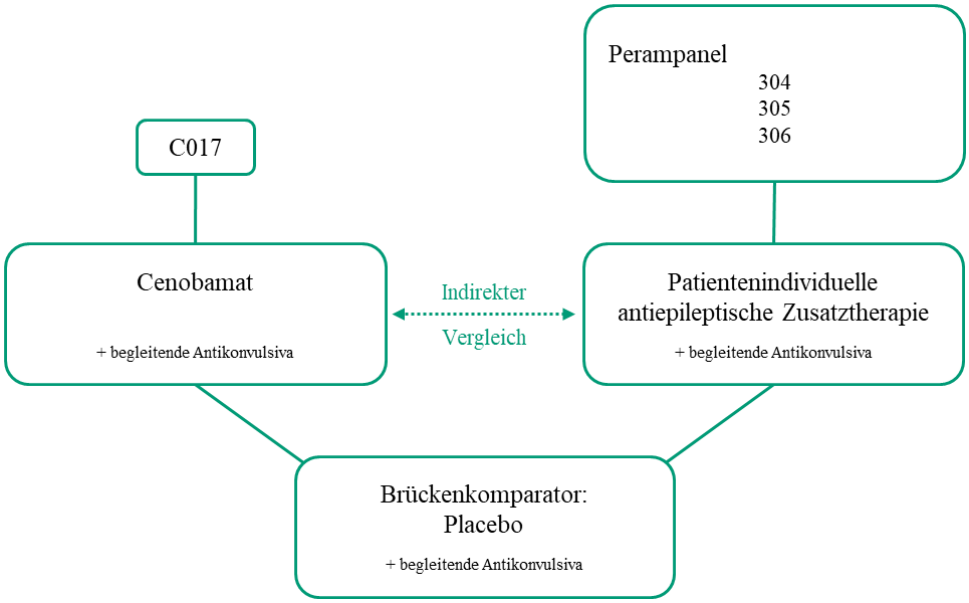


Abbildung 4-27: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 2

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

Tabelle 4-57: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Das Hauptziel der Therapie von Epilepsie-Patienten ist nach DGN und internationalen Leitlinien die Reduktion der Anfälle. Erfasst werden Anfälle in Epilepsie-Studien in der Regel mittels Anfallstagebüchern, die durch den jeweiligen Patienten oder eine nahestehende Person ausgefüllt und zu jedem Erhebungszeit eingesammelt und ausgewertet werden. Die Anfalls-Subtypen werden in der Regel nach der Klassifikation der ILAE definiert. Im Allgemeinen wird im Rahmen klinischer Studien der Behandlungserfolg hinsichtlich einer Reduktion der Anfallshäufigkeit über einen Vergleich der Anfälle während einer definierten Baselinephase gegenüber der Behandlungsphase (ggf. Titrationsphase und Erhaltungsphase) ermittelt. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** <u>Hauptanalyse</u> Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	• Mittlere prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline <u>Nebenanalyse</u> Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Mittlere prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline in der Studie C017 mit Hilfe eines Patiententagebuchs. In dieses Anfallstagebuch sollten die Probanden täglich Art und Anzahl aller Anfälle aufzeichnen. Bei jedem Studienbesuch wurde das Anfallstagebuch eingesammelt, überprüft und den Probanden wurde ein neues Tagebuch ausgeteilt. Die Baseline-Anfallshäufigkeit wurde durch das Zählen der Anfälle über die 8-wöchige Baselinephase der Studie C017 berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Anfälle durch die Anzahl der Tage ohne fehlende Anfallsdaten im Intervall geteilt und anschließend mit 28 multipliziert. Die Anfallshäufigkeit über die doppel-blinde Studienphase (18 Wochen) wurde analog bestimmt. Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich aus der Berechnung $100 \times ((D-B))/B$, wobei „B“ die Basisanfallshäufigkeit und „D“ die Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Studienphase darstellen. Für die Berechnung der Veränderung der Anfallshäufigkeit war durch die Definition der Einschlusskriterien für keinen Patienten die Basis-Anfallshäufigkeit gleich null. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der mITT-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.

Studie	Operationalisierung
305	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswe**rtungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.
306	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline wurden mittels eines Anfallstagebuchs erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.
DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; FAS: *Full analysis set*; ILAE; *International League Against Epilepsy*; ITT: *Intention-to-treat*	

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 4-58: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der mITT-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten. Dies entsprach 106 der 108 Patienten im Placebo-Arm, 109 der 110 Patienten im 200-mg-Cenobamat-Arm und 111 der 111 Patienten im 400-mg-Cenobamat-Arm. Demnach wurden weniger als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie(n):	Studien-pool	Intervention			Placebo			Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]	
		N	MW (SD) zu Studien-beginn	Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)	N	MW (SD) zu Studien-beginn	Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)	Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI] p-Wert[1]	SMD [95 % KI]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	220	27,32 (61,96)	-45,13 (48,41)	106	25,3 (71,9)	-17,00 (50,3)	-28,13 [-39,64; -16,61] <0,001	-0,57 [-0,81; -0,34]
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	266	38,45 (101,95)	-20,85 (68,62)	121	26,8 (32,2)	-5,1 (65,4)	-15,75 [-30,03; -1,47] 0,031	-0,23 [-0,45; -0,02]
305 8mg/12mg	2	250	39,86 (87,77)	-10,54 (96,93)	136	32,03 (52,72)	1,01 (66,59)	-11,55 [-27,97; 4,88] 0,168	-0,13 [-0,34; 0,08]
306 4mg/8mg	2	341	47,72 (257,3)	-17,57 (64,05)	184	23,94 (50,54)	0,82 (67,44)	-18,39 [-30,27; -6,51] 0,002	-0,28 [-0,46; -0,1]

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erlitten die mit Cenobamat behandelten Patienten zu Beginn der Studie im Durchschnitt 27,32 Anfälle in 28 Tagen. Zum Auswertungszeitpunkt am

Ende der doppelblinden Studienphase war die mittlere Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline um 45,13 % und damit deutlich reduziert (vgl. Tabelle 4-59).

Bei den mit Placebo behandelten Patienten (Baseline-Anfallshäufigkeit in 28 Tagen: 25,3 Anfälle) war die Anfallshäufigkeit zum Ende der doppelblinden Studienphase gegenüber Baseline um 17,00 % verringert.

Damit ergibt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein Unterschied in der Veränderung der mittleren Anfallshäufigkeit von −28,13 % [−39,64 %; −16,61 %], der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Es handelt sich um eine klinisch relevante Verbesserung durch Cenobamat (oberer Grenzwert des KI der SMD < −0,2).

Studien der zVT

In der einzigen, mit C017 vollständig vergleichbaren Studie aus Studienpool 1, der Perampanel-Studie 304, erlitten die mit Perampanel behandelten Patienten zu Beginn im Durchschnitt 38,45 Anfälle in 28 Tagen. Zum Auswertungszeitpunkt am Ende der doppelblinden Studienphase war die mittlere Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline um 20,85 % reduziert (vgl. Tabelle 4-59).

Bei den mit Placebo behandelten Patienten (Baseline-Anfallshäufigkeit in 28 Tagen: 26,8 Anfälle) war die Anfallshäufigkeit zum Ende der doppelblinden Studienphase gegenüber Baseline um 5,1 % verringert.

Damit ergibt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein Unterschied in der Veränderung der mittleren Anfallshäufigkeit von −15,75 % [−30,03 %; −1,47 %], der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,031$). Die Betrachtung der SMD zeigt einen klinisch nicht relevanten Unterschied an (oberer Grenzwert des KI der SMD > −0,2).

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

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-28). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

Für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage gegenüber Baseline standen aus Studienpool 1 lediglich Ergebnisse der Perampanel-Studie 304 zur Verfügung. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien der Wirkstoffe der zVT entfiel damit.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-60: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1

Studien-pool	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	–	-12,38 [-30,72; 5,96]	0,186

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien aus Studienpool 1 ergab eine um 12,38 Prozentpunkte geringere Veränderung der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat als unter den Wirkstoffen der zVT (MWD [95 %-KI]: −12,38 % [−30,72 %; 5,96 %]) (vgl. Tabelle 4-60). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,186).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

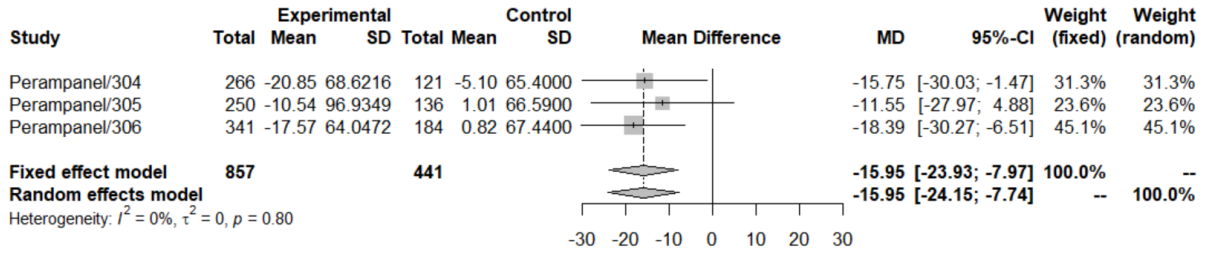


Abbildung 4-28: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-28 dargestellt handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05).

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Fixed-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-61: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Fixed	-12,38 [-30,72; 5,96]	0,186
Nebenanalyse Studienpool 2	Fixed	-12,18 [-26,19; 1,83]	0,088

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien aus Studienpool 2 ergab eine um 12,18 Prozentpunkte geringere Veränderung der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat als unter

den Wirkstoffen der zVT (MWD [95 %-KI]: −12,18 % [−26,19 %; 1,83 %]) (vgl. Tabelle 4-60). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,088).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.2.4 Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-62: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	-
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	-
304	2	-
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	-
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	-
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	-
0755	1 / 2	-
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	-
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	-
N132	1 / 2	-
Xiao	2	-
Shorvon	1 / 2	-
N165	2	-
N01102	2	-
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	-
PROSPER	2	-

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	-
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
1008-157	2	-
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	-
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-29 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

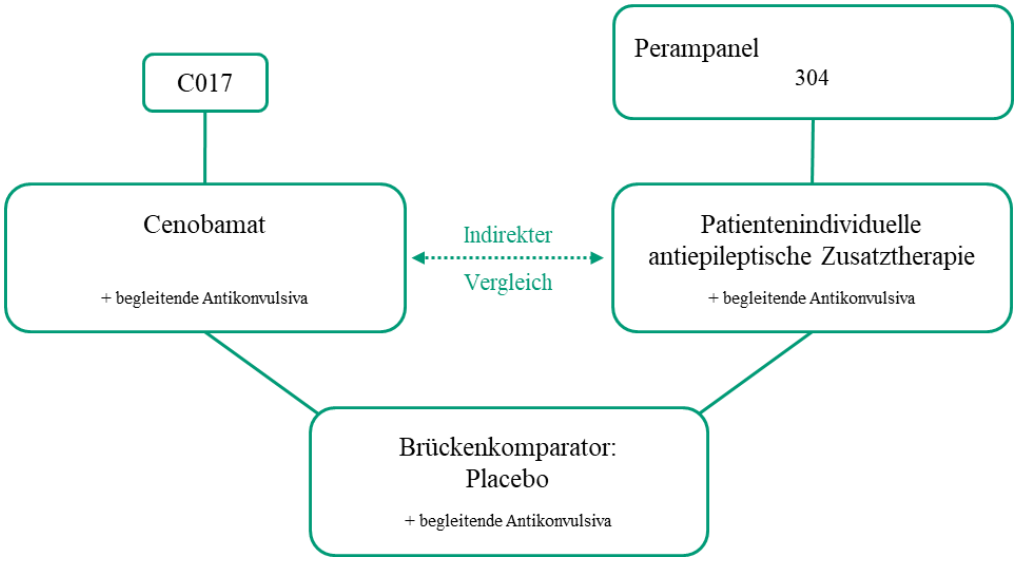


Abbildung 4-29: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Abbildung 4-30 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

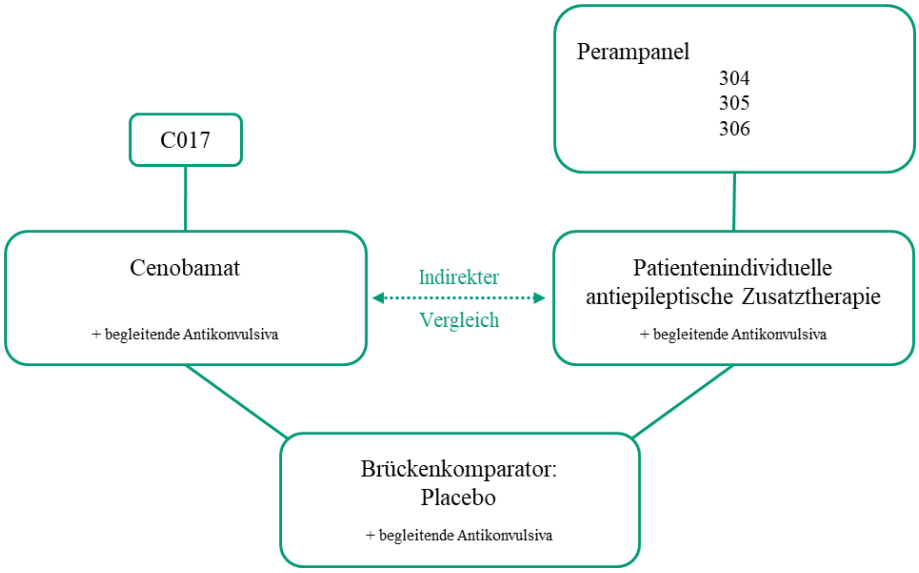


Abbildung 4-30: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 2

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: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Das Hauptziel der Therapie von Epilepsie-Patienten ist nach DGN und internationalen Leitlinien die Reduktion der Anfälle. Erfasst werden Anfälle in Epilepsie-Studien in der Regel mittels Anfallstagebüchern, die durch den jeweiligen Patienten oder eine nahestehende Person ausgefüllt und zu jedem Erhebungszeit eingesammelt und ausgewertet werden. Die Anfalls-Subtypen werden in der Regel nach der Klassifikation der ILAE definiert. Im Allgemeinen wird im Rahmen klinischer Studien der Behandlungserfolg hinsichtlich einer Reduktion der Anfallshäufigkeit über einen Vergleich der Anfälle während einer definierten Baselinephase gegenüber der Behandlungsphase (ggf. Titrationsphase und Erhaltungsphase) ermittelt. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** <u>Hauptanalyse</u> Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Mittlere prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline <u>Nebenanalyse</u> Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	• Mittlere prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Die Erhebung des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline in der Studie C017 mit Hilfe eines Patiententagebuchs. In dieses Anfallstagebuch sollten die Probanden täglich Art und Anzahl aller Anfälle aufzeichnen. Bei jedem Studienbesuch wurde das Anfallstagebuch eingesammelt, überprüft und den Probanden wurde ein neues Tagebuch ausgeteilt. Die Baseline-Anfallshäufigkeit wurde durch das Zählen der Anfälle über die 8-wöchige Baselinephase der Studie C017 berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Anfälle durch die Anzahl der Tage ohne fehlende Anfallsdaten im Intervall geteilt und anschließend mit 28 multipliziert. Die Anfallshäufigkeit über die doppel-blinde Studienphase (18 Wochen) wurde analog bestimmt. Die prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit ergibt sich aus der Berechnung 100 × ((D-B))/B, wobei „B“ die Basisanfallshäufigkeit und „D“ die Anfallshäufigkeit während der doppel-blinden Studienphase darstellen. Für die Berechnung der Veränderung der Anfallshäufigkeit war durch die Definition der Einschlusskriterien für keinen Patienten die Basis-Anfallshäufigkeit gleich null. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der mITT-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.

Studie	Operationalisierung
305	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalss-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline wurden in einem Tagebuch festgehalten, das vom Patienten oder der Pflegekraft geführt wurde. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit der Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.
306	**Erhebung des Endpunkts** Die Daten zum Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline wurden mittels eines Anfallstagebuchs erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis des Vergleichs der Anfallsanzahl in der 6-wöchigen historischen Baselinephase mit Anfallsanzahl in der 19-wöchigen, doppelblinde Behandlungsphase (6-wöchiges Titrationsintervall und 13-wöchige Erhaltungsphase). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT FAS-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten, und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der doppelblinden Behandlungsphase vorlag.

DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; FAS: *Full analysis set*; ILAE; *International League Against Epilepsy*; ITT: *Intention-to-treat*

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 4-64: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der mITT-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten. Dies entsprach 106 der 108 Patienten im Placebo-Arm, 109 der 110 Patienten im 200-mg-Cenobamat-Arm und 111 der 111 Patienten im 400-mg-Cenobamat-Arm. Demnach wurden weniger als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Studie(n):	**Studien-pool**	**Intervention**			**Placebo**			**Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]**	
		N	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)**	**N**	**MW (SD) zu Studien-beginn**	**Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)**	**Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI] p-Wert[1]**	**SMD [95 % KI]**
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	78	7,35 (15,1)	-59,43 (65,09)	45	6,1 (19,4)	-25,6 (74,6)	-33,83 [-59,98; -7,69] 0,011	-0,49 [-0,86; -0,12]
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	103	9,16 (17,51)	-47,30 (67,22)	56	7,33 (11,8)	56,3 (295,2)	-103,6 [-181,99; -25,2] 0,01	-0,56 [-0,9; -0,23]
305 8mg/12mg	2	87	9,86 (23,6)	-34,75 (73,57)	48	15,31 (32,72)	14,49 (100,89)	-49,24 [-81,7; -16,78] 0,003	-0,58 [-0,94; -0,22]
306 4mg/8mg	2	133	5,87 (12,76)	-32,04 (97,79)	69	4,93 (5,97)	-9,43 (128,02)	-22,61 [-57,09; 11,86] 0,199	-0,21 [-0,5; 0,08]

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erlitten die mit Cenobamat behandelten Patienten zu Beginn der Studie im Durchschnitt 7,35 sekundär generalisierte tonisch-klonisch Anfälle (Anfallssubtyp D) in 28 Tagen. Zum Auswertungszeitpunkt am Ende der doppelblinden Studienphase war die mittlere Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline um 59,43 % und damit deutlich reduziert (vgl. Tabelle 4-65).

Bei den mit Placebo behandelten Patienten (Baseline-Anfallshäufigkeit in 28 Tagen: 6,1 Anfälle) war die Anfallshäufigkeit für sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle zum Ende der doppelblinden Studienphase gegenüber Baseline um 25,60 % verringert.

Damit ergibt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein Unterschied in der Veränderung der mittleren Anfallshäufigkeit von −33,83 % [−59,98 %; −7,69 %], der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,011). Die Betrachtung der SMD zeigt einen klinisch nicht relevanten Unterschied an (oberer Grenzwert des KI der SMD > −0,2).

Studien der zVT

In der einzigen, mit C017 vollständig vergleichbaren Studie aus Studienpool 1, der Perampanel-Studie 304, erlitten die mit Perampanel behandelten Patienten zu Beginn im Durchschnitt 7,35 sekundär generalisierte tonisch-klonisch Anfälle in 28 Tagen. Zum Auswertungszeitpunkt am Ende der doppelblinden Studienphase war die mittlere Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline um 103,60 % reduziert (vgl. Tabelle 4-59).

Bei den mit Placebo behandelten Patienten (Baseline-Anfallshäufigkeit in 28 Tagen: 9,16 Anfälle) war die Anfallshäufigkeit zum Ende der doppelblinden Studienphase gegenüber Baseline um 56,3 % erhöht.

Damit ergibt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein Unterschied in der Veränderung der mittleren Anfallshäufigkeit von −103,60 % [−181,99 %; −25,2 %], der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,010). Es handelt sich um eine klinisch relevante Verbesserung durch Perampanel (oberer Grenzwert des KI der SMD < −0,2).

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

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallstyp pro 28 Tage gegenüber Baseline aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-31). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

Für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallstyp pro 28 Tage gegenüber Baseline standen aus Studienpool 1 lediglich Ergebnisse der Perampanel-Studie 304 zur Verfügung. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien der Wirkstoffe der zVT entfiel damit.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-66: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool 1

Analyse	**Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse**	**Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]**	
		Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI]	**p-Wert[1]**
Hauptanalyse Studienpool 1	–	69,76 [-12,88; 152,41]	0,098

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien aus Studienpool 1 ergab eine um 69,76 Prozentpunkte höhere Veränderung der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat als unter den Wirkstoffen der zVT (MWD [95 %-KI]: 69,76 % [−12,88 %; 152,41 %]) (vgl. Tabelle 4-60).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,098).

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu beachten, ist das auffallend schlechte Ansprechen der Patienten im Placebo-Arm der Studie 304 (vgl. Tabelle 4-65). Die mit Placebo behandelten Patienten der Studie 304 zeigten zum Ende der doppelblinden-Studienphase eine um 56,3 % höhere Häufigkeit sekundär tonisch-klonischer Anfälle als zu Beginn der Studie. Dahingegen hatte sich Häufigkeit solcher Anfälle bei den Placebo-Patienten über den Studienzeitraum der Studie C017 um 25,6 % verringert. Betrachtet man ausschließlich die prozentualen Veränderungen im Cenobamat- bzw. Perampanel-Arm der beiden Studien, so war die Häufigkeit sekundär tonisch-klonischer Anfälle unter Cenobamat (MW [SD]: −59,43 % [65,09 %]) stärker verringert als unter Perampanel (MW [SD]: −47,30 [67,22]).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

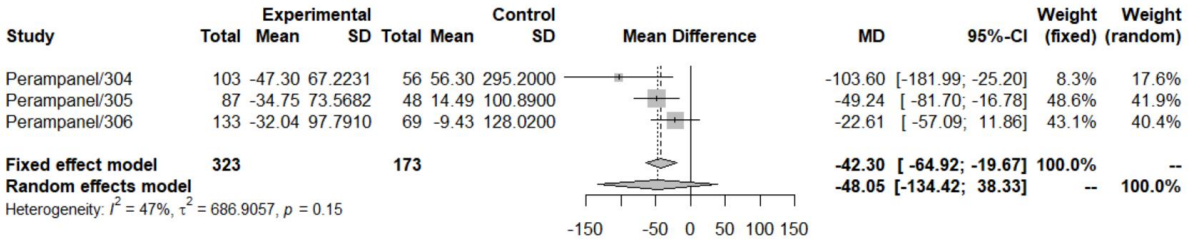


Abbildung 4-31: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-31 dargestellt handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05).

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Fixed-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-67: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline – Studienpool

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Fixed	69,76 [-12,88; 152,41]	0,098
Nebenanalyse Studienpool 2	Fixed	8,46 [-26,12; 43,04]	0,631

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien aus Studienpool 1 ergab eine um 8,46 Prozentpunkte höhere Anfallshäufigkeit unter Cenobamat als unter den Wirkstoffen der zVT (MWD [95 %-KI]: −8,46 % [−26,12 %; 43,04 %]) (vgl. Tabelle 4-67). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,631).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse scheinen nicht vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1 zu sein. Wie im Zusammenhang mit der Hauptanalyse besprochen, scheint dies vor allem auf das auffallend schlechte Ansprechen der Patienten im Placebo-Arm der Studie 304 zurückzuführen zu sein. Dies bestätigt sich im Vergleich der Ergebnisse der Placebo-Arme der Studien 304, 305 und 306. Während sich die Veränderung der Häufigkeit sekundär tonisch-klonischer Anfälle im Placebo-Arm der Studie 304 (MW [SD]: 56,3 % [295,2 %]) von der im Placebo-Arm von C017 (−25,6 % [74,6 %]) stark unterschied, waren die entsprechenden Veränderungen in den Studien 305 (14,49 % [100,89 %]) und 306 (−9,43 % [128,02 %]) deutlich ähnlicher zu C017.

Letztlich bestätigt sich damit die in der Hauptanalyse beobachtete Verzerrung der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zu Ungunsten von Cenobamat.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.3 Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.3.1 Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-68: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	-
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	-
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	-
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	-
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	-
N132	1 / 2	-
Xiao	2	-
Shorvon	1 / 2	-
N165	2	-
N01102	2	-
Zhou	2	●
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	-
PROSPER	2	-

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	-
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
1008-157	2	-
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	-
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-32 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

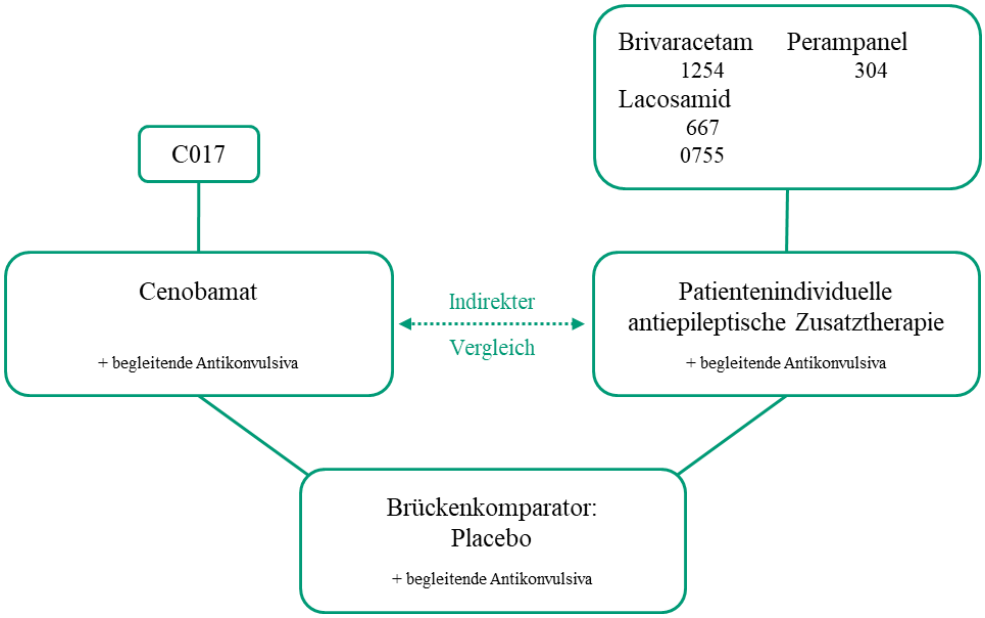


Abbildung 4-32: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-33 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

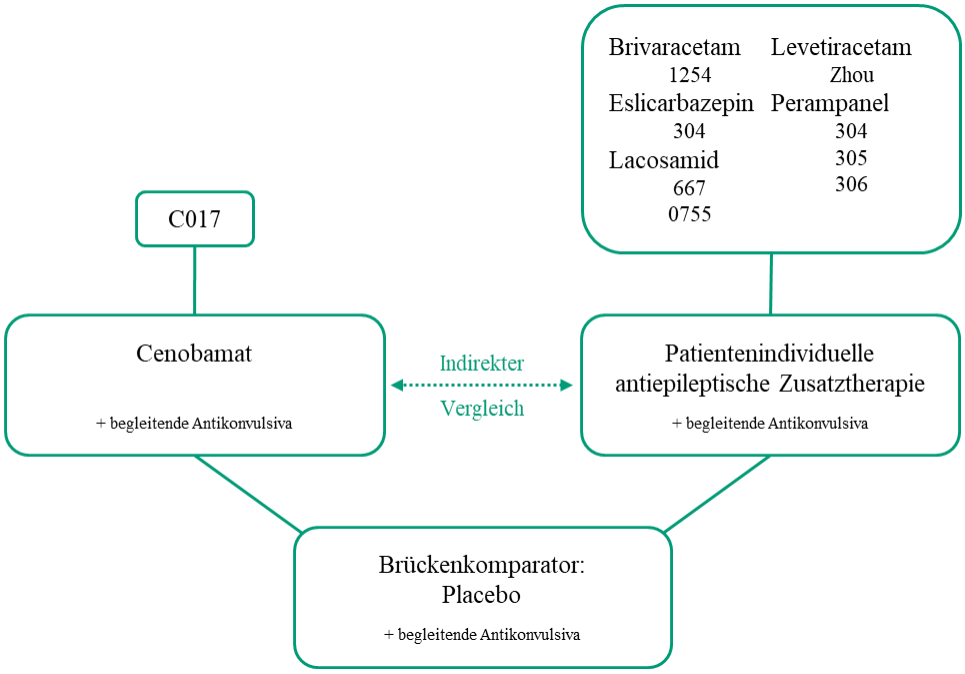


Abbildung 4-33: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 2

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

Tabelle 4-69: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Die Epilepsie hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der erkrankten Patienten. Als krankheitsspezifischer Fragebogen ist der QOLIE-31-P ein geeignetes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von erwachsenen Epilepsie-Patienten. Der QOLIE-31-P besteht aus insgesamt 37 Items, von denen 30 Items zum Gesamtscore sowie zu 7 Subskalen zusammengefasst werden. Die 7 übrigen Items beschreiben den Grad der Belastung in Bezug auf jede der Subskalen und ergeben zusammen den separaten Belastungsscore. Alle Fragen sind auf einer Likert-Skala zu beantworten Der QOLIE-31-P basiert auf dem QOLIE-31 und unterscheidet sich von diesem ausschließlich in der Erfassung der 7 Items für den Belastungsscore. Die 30 Items, die zum Gesamtscore zusammengefasst werden, sind hingegen in beiden Fragebögen identisch. <u>Auswertung des QOLIE-31</u> Die möglichen Punktzahlen des Gesamtscores reichen sowohl beim QOLIE-31-P als auch beim QOLIE-31 von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität impliziert. Der für den QOLIE-31-P zusätzlich erhobene Belastungsscore

Studie	Operationalisierung
	hat ebenfalls eine Reichweite von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert hier eine höhere Belastung beschreibt. Die Vorgehensweise zur Berechnung des Gesamtscores des QOLIE-31-P und des QOLIE-31 sind identisch. Die 7 zusätzlichen Items des Belastungsscores des QOLIE-31-P beeinflussen die Berechnung des Gesamtscores nicht. Für den QOLIE-31 wurde für Patienten mit „schwer zu kontrollierender" fokaler Epilepsie eine MCID des Gesamtscores von 11,8 Punkten bestimmt. Da der Algorithmus zur Berechnung des Gesamtscores in QOLIE-31 und QOLIE-31-P identisch ist und auf den gleichen Items beruht, ist davon auszugehen, dass diese MCID auf den QOLIE-31-P übertragbar ist. **Dargestellte Haupt-, Sensitivitäts- und Nebenanalysen** Hauptanalyse Für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des QOLIE-31-P wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Veränderung des mittleren QOLIE-31-P-Gesamtscores zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline Nebenanalyse Zudem wird für den Endpunkt krankheitsspezifische Lebensqualität gemessen anhand des QOLIE-31-P die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Veränderung des mittleren QOLIE-31-P-Gesamtscores zum Auswertungszeitpunkt gegenüber Baseline **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die bei den jeweiligen Studien spezifiziert sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des QOLIE-31-P wurde in der Studie C017 die Änderung von Baseline (Erhebungszeitpunkt 3) bis zum finalen Erhebungszeitpunkt (definiert als letzte Beobachtung in der doppelblinden Studienzeit, Erhebungszeitpunkt 9) erhoben. Der QOLIE-31-P sollte ausschließlich vom Probanden ausgefüllt werden, ein Betreuer durfte diesen Fragebogen nicht im Namen des Probanden ausfüllen. Die Probanden durften keine einfachen motorischen oder komplexen partiellen Anfälle innerhalb von 4 Stunden oder generalisierte Anfälle innerhalb von 24 Stunden vor dem Ausfüllen der Skalen gehabt haben. Wenn die Probanden diese Anfallstypen hatten, sich aber vollständig von ihren Anfällen erholt hatten, konnte die Ergebnisskala den Probanden vorgelegt werden. Wenn sich die Probanden nicht vollständig von ihren Anfällen erholt hatten, wurde die Ergebnisskala nur bei einem außerplanmäßigen Besuch nach der Erholung von den Anfällen durchgeführt. Wenn die Probanden tägliche Anfälle hatten und der Besuch nicht verschoben werden konnte, wurde die Ergebnisskala ausgelassen. Wenn ein Proband kognitiv beeinträchtigt und nicht in der Lage war, die Skala zu verstehen, oder wenn ein Proband nicht lesen konnte, wurde der Proband vom Ausfüllen der Skala ausgeschlossen. Die Ergebnisse des Fragebogens wurden anhand des QOLIE-31-P Version 2.0 Scoring Manual bewertet. Da der QOLIE-31-P zu Beginn der Studie nur in englischer Sprache zur Verfügung stand,

Studie	Operationalisierung
	war die Erhebung dieses Fragebogens auf Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich und in Australien beschränkt (Protokollklärungsschreiben vom 19. Juni 2013). **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der mITT-Population durchgeführt.
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31-P erhoben. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der fokalen ITT-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens einen Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Eslicarbazepin	
304	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31 erhoben. Die Ergebnisse der Erhebung des QOLIE-31 wurden bei Randomisierung und am Ende der Erhaltungsphase ausgewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens einen Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
Lacosamid	
0667	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31 erhoben zu Baseline und nach Behandlung erhoben. Da der validierte Fragebogen zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie nur in englischer Sprache verfügbar war, wurde diese Bewertung nur von Patienten in Großbritannien und den USA ausgefüllt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens einen Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.
0755	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31 erhoben. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens einen Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.

Studie	Operationalisierung
Levetiracetam	
Zhou	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31 erhoben. Der Fragebogen wurde von den Patienten in der Baselinephase (d. h. Woche 8), am Ende der Kurzzeitphase (d. h. Woche 24) und am Ende der Langzeitphase (d. h. Woche 48) erhoben. Der englischsprachige QOLIE-31 wurde nach internationalen Prinzipien (Serie von Vorwärts- und Rückwärtsübersetzungen, gefolgt von einer abstimmenden Diskussion) in eine chinesische Version übersetzt **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31-P erhoben. Patienten ab 16 Jahren füllten den Fragebogen aus, wobei die Erhebung des Fragebogens ausschließlich in Ländern erfolgte, für deren Sprache eine validierte Version des Fragebogens vorlag. Die Analyse basierte auf der Auswertung des Fragebogens zu Baseline und zu Studienende. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
305	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31-P erhoben. Patienten ab 16 Jahren füllten den Fragebogen aus, wobei die Erhebung des Fragebogens ausschließlich in Ländern erfolgte, für deren Sprache eine validierte Version des Fragebogens vorlag. Die Analyse basierte auf der Auswertung des Fragebogens zu Baseline und zu Studienende. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
306	**Erhebung des Endpunkts** Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mittels QOLIE-31-P erhoben. Patienten ab 16 Jahren füllten den Fragebogen aus, wobei die Erhebung des Fragebogens ausschließlich in Ländern erfolgte, für deren Sprache eine validierte Version des Fragebogens vorlag. Die Analyse basierte auf der Auswertung des Fragebogens zu Baseline und zu Studienende. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und mindestens einen Post-Baseline Wert in der Dokumentation epileptischer Anfälle hatten.

FAS: *Full analysis set*; ITT: *Intention-to-treat*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; QOLIE: *Quality of Life in Epilepsy Inventory*

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 4-70: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
304	niedrig	ja	unklar	ja	ja	hoch
Lacosamid						
667	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
0755	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
Zhou	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
305	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
306	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der mITT-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben und Anfallsdaten nach der Baseline-Phase berichteten. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung nur eine englischsprachige Version des QOLIE-31-P vorlag, wurde der Fragebogen allerdings nur von Patienten aus den Ländern USA, Großbritannien und Australien ausgewertet. Dies entsprach 32 der 108 Patienten im Placebo-Arm, 32 der 110 Patienten im 200-mg-Cenobamat-Arm und 36 der 111 Patienten im 400-mg-Cenobamat-Arm. Da somit mehr als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt wurden, kann eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt nicht angenommen werden. Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Dies entsprach 32 der 108 zur Placebo-, 32 der 110 zur 200 mg Cenobamat- und 36 der 111 zur 400 mg Cenobamat-Behandlung randomisierten Patienten.

Aufgrund der Unsicherheiten, die durch die Umsetzung des ITT-Prinzips entstehen, wird für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline in der Studie C017 insgesamt ein **hohes** Verzerrungspotential angenommen.

Bei den folgenden Studien mit **Wirkstoffen der zVT** gab es Hinweise auf ein ggf. abweichendes Verzerrungspotential:

In den Studien **1254** (11,4 %) und **Zhou** (14,3 %) wurden jeweils mehr als 5 % der ursprünglich randomisierten Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt (jedoch in keiner Studie mehr als 15%). Da der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten vergleichsweise gering ist, wird das Verzerrungspotential für die Studien dennoch als **niedrig** bewertet.

In den **667** (43,9 %), sowie **304** (Perampanel; 58,7 %), **305** (39,8 %) und **306** (32,5 %) wurden deutlich mehr als 5 % der Patienten bei der Auswertung des Endpunkts nicht berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist demnach in den genannten Studien nicht adäquat umgesetzt. Aufgrund dessen wird für diese Studien von einem **hohen** Verzerrungspotential ausgegangen.

In der Studie **304** (Eslicarbazepin) ist der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten unklar. Die Autoren der Studie geben in der Darstellung der Ergebnisse zwar an, dass nicht alle Patienten den QOLIE-31-P Fragebogen erhalten haben, eine konkrete Anzahl an tatsächlich in der Auswertung berücksichtigten Patienten wird jedoch nicht gegeben. Aus diesen Gründen wir das Verzerrungspotential als **hoch** bewertet.

Das ITT-Prinzip ist demnach in den genannten Studien nicht adäquat umgesetzt.

In der verbliebenen Studie 0755 (Lacosamid) wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studie wird daher von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

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

Tabelle 4-71: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

Studie(n):	Studien-pool	Intervention			Placebo			Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]	
		N	MW (SD) zu Studienbeginn	Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)	N	MW (SD) zu Studienbeginn	Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)	Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI] p-Wert[1]	SMD [95 % KI]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	68	59,52 (16,14)	-3 (15,11)	32	59,4 (17,5)	3,76 (11,4)	-6,76 [-12,09; -1,42] 0,013	-0,48 [-0,9; -0,05]
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	284	55,9 (15)	4,2 (13,7)	98	54,4 (13,8)	3 (12,6)	1,2 [-1,76; 4,16] 0,427	0,09 [-0,14; 0,32]
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	420	n.v. (n.v.)	5 (24,72)	220	n.v. (n.v.)	2,16 (25,4)	2,84 [-1,26; 6,95] 0,175	0,11 [-0,05; 0,28]
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	120	n.v. (n.v.)	1,52 (12,36)	56	60,6 (15,5)	0,9 (10,4)	0,62 [-2,88; 4,13] 0,727	0,05 [-0,26; 0,37]
755 200mg/ 400mg	1,2	298	n.v. (n.v.)	2,6 (12,88)	152	57,5 (15,5)	1,7 (11,3)	0,9 [-1,41; 3,22] 0,445	0,07 [-0,12; 0,27]
Levetiracetam									
Zhou 3000mg	2	13	53,08 (n.v.)	7,3 (n.v.)	11	50,45 (n.v.)	0,3 (n.v.)	7 [n.v.; n.v.] n.v.	n.v. [n.v.; n.v.]

Studie(n):	Studien-pool	Intervention			Placebo			Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]	
		N	MW (SD) zu Studien-beginn	Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)	N	MW (SD) zu Studien-beginn	Mittlere Veränderung zum Auswertungszeitpunkt (SD)	Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI] p-Wert[1]	SMD [95 % KI]
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	108	61,57 (15,21)	4,22 (13,89)	53	59,5 (15,5)	4,9 (12,75)	-0,68 [-5; 3,64] 0,758	-0,05 [-0,38; 0,28]
305 8mg/12mg	2	152	57,87 (14,14)	1,83 (13,79)	82	61 (14,58)	-0,9 (11,35)	2,73 [-0,56; 6,02] 0,104	0,21 [-0,06; 0,48]
306 4mg/8mg	2	228	56,76 (15,72)	2,86 (12,52)	127	57,6 (15,37)	2,9 (14,05)	-0,04 [-2,97; 2,9] 0,98	0 [-0,22; 0,21]

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 lag der mittlere QOLIE-31-P-Gesamtscore zu Baseline bei 59,52 Punkten. Zum Auswertungszeitpunkt am Ende der doppelblinden Studienphase war der mittlere QOLIE-31-P-Gesamtscore gegenüber Baseline um −6,76 Punkte reduziert (vgl. Tabelle 4-71).

Bei den mit Placebo behandelten Patienten (Baseline-Wert: 59,4 Punkte) war der QOLIE-31-P-Gesamtscore zum Ende der doppelblinden Studienphase gegenüber Baseline um 3,76 Punkte verbessert.

Damit ergibt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein Unterschied in der Veränderung des mittleren QOLIE-31-P-Gesamtscores von −6,76 Punkten [−12,09; −1,42], der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,013).

Sowohl der obere Grenzwert des 95 %-KI (−1,42 Punkte) als auch der Effektschätzer (−6,76 Punkte) liegen damit oberhalb der für den QOLIE-31-P bestimmten MCID von −11,8 Punkten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Es handelt sich damit um einen klinisch nicht relevanten Effekt. Diese Schlussfolgerung wird durch die Betrachtung der SMD gestützt (oberer Grenzwert des KI der SMD > −0,20).

Studien der zVT

In den mit C017 vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 lagen die Unterschiede zwischen der jeweiligen Intervention und Placebo in Bezug auf die Veränderung des QOLIE-31-P-Gesamtscores in einem Bereich von −0,68 bis 1,20 Punkten.

In keiner der Studien war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

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

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-34 und Abbildung 4-35). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

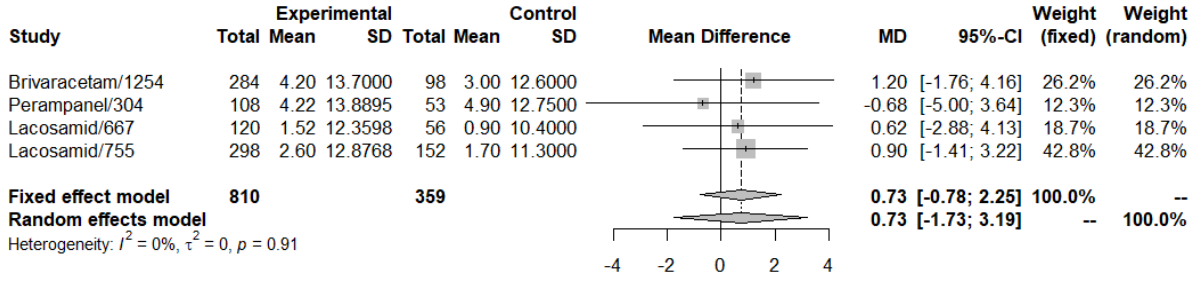


Abbildung 4-34: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline für die Studien der zVT –Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-38 dargestellt handelte es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Fixed-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-72: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]		
		Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI]	SMD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Fixed	-7,49 [-13,04; -1,94]	-0,53 [-0,98;-0,09]	0,008

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.v.: nicht verfügbar; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien aus Studienpool 1 ergab eine um 7,49 Punkte geringere Veränderung des QOLIE-31-P-Gesamtscores unter Cenobamat als unter

den Wirkstoffen der zVT (MWD [95 %-KI]: −7,49 Punkte [−13,04; −1,94]) (vgl. Tabelle 4-72). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,008).

Sowohl der obere Grenzwert des 95 %-KI (−1,94 Punkte) als auch der Effektschätzer (−7,49 Punkte) liegen damit oberhalb der für den QOLIE-31-P bestimmten MCID von −11,8 Punkten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Es handelt sich damit um einen klinisch nicht relevanten Effekt. Die Betrachtung der SMD nach Hedges g stützt diese Schlussfolgerung (SMD [95 %-KI]: −0,53 [−0,98; −0,09]; oberer Grenzwert des KI damit > −0,20).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

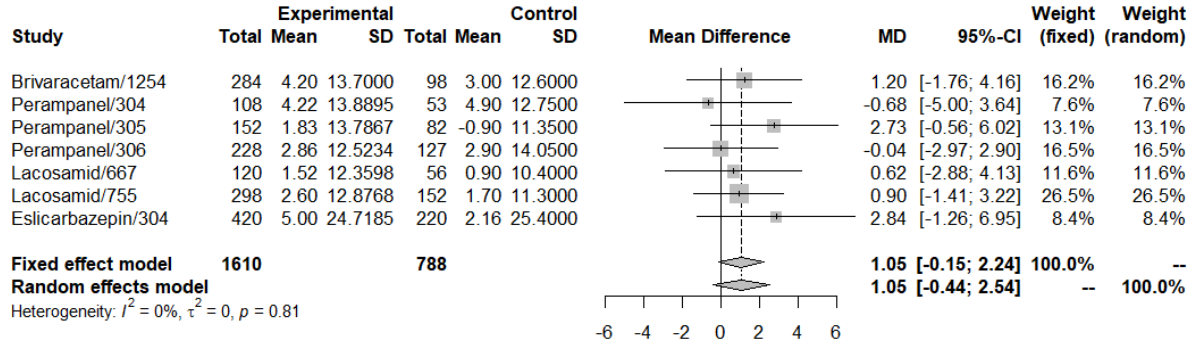


Abbildung 4-35: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-35 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05).

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-73: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]		
		Mittelwertdifferenz (MWD) [95 % KI]	SMD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Fixed	-7,49 [-13,04; -1,94]	-0,53 [-0,98;-0,09]	0,008
Nebenanalyse Studienpool 2	Random	-7,8 [-13,27; -2,33]	-0,56 [-0,99;-0,12]	0,005

[1]p-Wert der MWD, berechnet unter Annahme einer Normalverteilung

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien aus Studienpool 2 ergab eine um 7,80 Punkte geringere Veränderung des QOLIE-31-P-Gesamtscores unter Cenobamat als unter den Wirkstoffen der zVT (MWD [95 %-KI]: −7,80 Punkte [−13,27; −2,33]) (vgl. Tabelle 4-73). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,005).

Sowohl der obere Grenzwert des 95 %-KI (−2,33 Punkte) als auch der Effektschätzer (−7,80 Punkte) liegen damit oberhalb der für den QOLIE-31-P bestimmten MCID von −11,8 Punkten (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Es handelt sich damit um einen klinisch nicht relevanten Effekt. Diese Schlussfolgerung wird durch die Betrachtung der SMD nach Hedges g gestützt (SMD [95 %-KI]: −0,56 [−0,99; −0,01]; oberer Grenzwert des KI damit > −0,20).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Der QOLIE-31-P wurde in der Cenobamat-Studie C017 ausschließlich englischsprachigen Patienten vorgelegt. Es wird aufgrund dessen aber nicht von einem Einfluss auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse des Fragebogens auf Deutschland ausgegangen.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4 Nebenwirkungen – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.4.1 Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-74: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	●
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	●
The US Gabapentin Study Group	2	●
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	-
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	●
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	●
N01102	2	●
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	-
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-36 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥1 UE mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

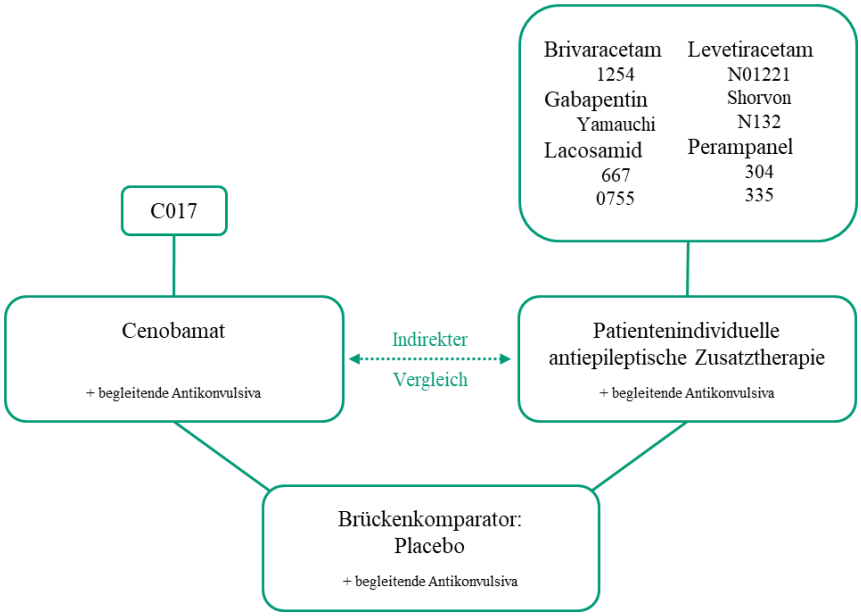


Abbildung 4-36: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-37 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥1 UE mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

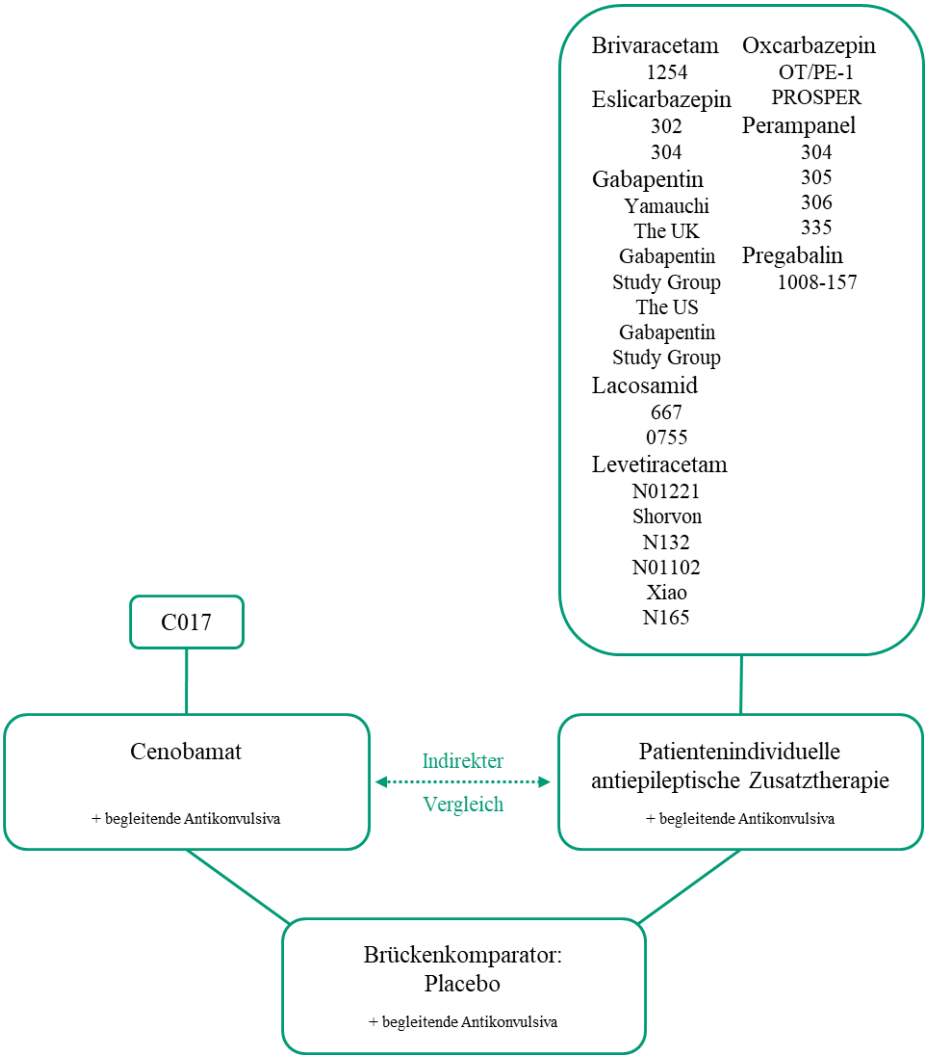


Abbildung 4-37: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2

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

Tabelle 4-75: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis

Studie	Operationalisierung
Alle Studien	**Hintergrund**
(Allgemeines)	Die Erfassung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Wo möglich, wurde auf

Studie	Operationalisierung
	die Auswertung von UE nach PT und SOC gemäß MedDRA oder anhand vergleichbarer Konzepte zurückgegriffen. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** Hauptanalyse Für den Endpunkt ≥ 1 UE wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE Nebenanalyse Für den Endpunkt ≥ 1 UE wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung/Beschreibung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Ein UE in der Studie C017 war definiert als jegliche(s) Symptom, Zeichen, Erkrankung oder Erfahrung, das/die sich über den Verlauf der Studie entweder entwickelte(n) oder sich verschlechterte(n). UE wurden von den Patienten über den gesamten Verlauf der Studie berichtet und von den Studienärzten für 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation weiter beobachtet. Interkurrente Erkrankungen oder Verletzungen wurden ebenfalls als UE bewertet. Auch abnormale Resultate von diagnostischen Verfahren wurden als UE aufgezeichnet, wenn diese: • In einem Studienaustritt resultierten • Mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) assoziiert waren • Mit klinischen Anzeichen oder Symptomen assoziiert waren • Zu zusätzlichen Behandlungen oder weiteren diagnostischen Tests führten • Oder durch den Studienarzt als klinisch relevant eingestuft wurden Jedes berichtete Zeichen oder Symptom wurde anhand einer 3-Punkt-Schweregrad-Skala bewertet. Des Weiteren wurden das Datum und die Zeit des Auftretens sowie das Ergebnis von jedem Ereignis notiert. Bei jeder Untersuchung durch den Studienarzt wurden Informationen über die UE durch spezifische Fragen, und wenn möglich, durch Untersuchungen gesammelt. Alle während des Studienverlaufs auftretenden UE wurden dokumentiert. Der klinische Verlauf jedes UE wurde nachverfolgt bis zur Auflösung, Stabilisation oder bis die Bewertung durch Studienärzte zu dem Schluss kam, dass die Studienmedikation oder -teilnahme nicht auslösend war. Mutmaßliche UE waren jedes UE für welches eine begründete Wahrscheinlichkeit bestand, dass die Studienmedikation das UE ausgelöst hat. Anfälle wurden ausschließlich als UE erhoben, wenn sie mit einer messbaren Erhöhung über die übliche Anfallsfrequenz oder -dauer des Patienten hinaus gingen oder mehrere Anfälle erfolgten, die sich vom üblichen Anfallsmuster des Patienten unterschieden. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 18.1 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben.

Studie	Operationalisierung
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 1254 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Eslicarbazepin	
302	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 302 wurden UE und schwerwiegende UE (SUE), deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUEs und Todesfälle dokumentiert. UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 13.1 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Gabapentin	
Yamauchi	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Sicherheitsanalysen schlossen alle Patienten ein, die an der Studie teilnahmen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.
The UK Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
The US Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Lacosamid	
667	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Levetiracetam	
N132	**Erhebung des Endpunkts** UE wurden von den Patienten auf ihrer täglichen Karteikarte festgehalten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß der fünften Ausgabe des COSTART-Wörterbuchs. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
N01102	**Erhebung des Endpunkts** Die Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studie N01102 durch die Überwachung aller UE bewertet. Ein UE war dabei definiert als jede unerwünschte Erfahrung, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie als mit der Studienbehandlung zusammenhängend angesehen wurde oder nicht. Die Prüfärzte bewerteten jedes UE nach Schweregrad als leicht, mittelschwer oder schwer und nach kausalem Zusammenhang mit der Studienbehandlung als höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
N01221	**Erhebung des Endpunkts** Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation wurden in der Studie N01221 anhand der Auswertung von behandlungsbedingten UE, körperlichen/neurologischen Untersuchungen, Labortests, Vitalwerten und Elektrokardiographie bewertet. Zudem wurden schwerwiegende behandlungsbedingte UE und behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, definiert als behandlungsbedingte UE, die vom Prüfarzt als unwahrscheinlich, möglicherweise, wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehen oder als AE mit unbekanntem Zusammenhang mit dem Studienmedikament klassifiziert wurden, erhoben. Alle UE wurden mit der MedDRA/J Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Studie einnahmen, durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
Shorvon	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden die Probanden der vorliegenden Studie bei jedem Studienbesuch nach UE befragt. Als UE wurde jede unerwünschte Erfahrung betrachtet, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht wurde oder nicht. Der Schweregrad des Ereignisses wurde von den Prüfärzten als leicht, mittelschwer oder schwer eingestuft. Der Kausalzusammenhang wurde ebenfalls von den Prüfärzten als hochwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Xiao	**Erhebung des Endpunkts** In der vorliegenden Studie wurden Sicherheit und Verträglichkeit primär anhand des Auftretens von behandlungsbedingten UE beurteilt. Detaillierte Aufzeichnungen der UE wurden während der gesamten Studie erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
Oxcarbazepin	
OT/PE-1	**Erhebung des Endpunkts** Eine detaillierte Überwachung der UE erfolgte während der gesamten Studie. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
PROSPER	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden insbesondere behandlungsbedingte UE erhoben. Die Kodierung aller UE erfolgte mit MedDRA. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, durchgeführt.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
305	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 305 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
306	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 306 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
335	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt.
Pregabalin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie A008112 wurden alle UE einschließlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Erkrankungen mit Beginn während der Studie und Exazerbationen früherer Erkrankungen vom Prüfarzt aufgezeichnet. Zudem wurde der Schweregrad der UE und die Meinung des Prüfarztes über den Zusammenhang mit der Studienbehandlung erhoben. Klinisch bedeutsame Veränderungen der körperlichen Untersuchungsergebnisse und abnormale objektive Testbefunde wurden ebenfalls als UE erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
1008-157	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie 1008-157 wurden für die Erhebung der UE Art, Schweregrad und Dauer der spontan gemeldeten oder beobachteten UE und ihr Zusammenhang mit dem Studienmedikament erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
Topiramat	
Faught	**Erhebung des Endpunkts** Ein behandlungsbedingtes UE wurde definiert als ein UE, das während der Doppelblindphase auftrat und vor der Doppelblindphase nicht vorhanden war oder das zu Beginn der Behandlung vorhanden war und sich während der Therapie im Schweregrad verschlechterte. Der Beginn und die Dauer jedes Ereignisses wurden aufgezeichnet. Die Ereignisse wurden nach Schweregrad eingestuft und vom Prüfarzt hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der Behandlung bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
COSTART: *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*; ITT: *Intention-to-treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SAS: *Safety analysis set*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHOART: *WHO Adverse Reactions Terminology*	

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 4-76: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gabapentin						
Yamauchi	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
The UK Gabapentin Study Group	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
The US Gabapentin Study Group	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N165	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Oxcarbazepin						
OT/PE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
336	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1008-157	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat						
Faught	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der SE-

Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben. Die SE-Population ist mit der Population der randomisierten Patienten identisch, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	184 (83,3)	108	76 (70,4)	1,18 [1,03; 1,36]	2,09 [1,22; 3,61]	0,13 [0,03; 0,23]	0,015
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	211 (65,3)	108	69 (63,9)	1,02 [0,87; 1,2]	1,06 [0,68; 1,68]	0,01 [-0,09; 0,12]	0,789
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	308 (72,3)	224	125 (55,8)	1,3 [1,14; 1,48]	2,07 [1,47; 2,9]	0,16 [0,09; 0,24]	<0,001
302 800mg/ 1200mg	2	199	162 (81,4)	100	68 (68)	1,2 [1,03; 1,39]	2,06 [1,19; 3,58]	0,13 [0,03; 0,24]	0,019

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	82 (64,6)	82	38 (46,3)	1,39 [1,07; 1,82]	2,11 [1,2; 3,72]	0,18 [0,05; 0,32]	0,015
The UK Gabapentin Study Group 1200mg	2	61	38 (62,3)	66	27 (40,9)	1,52 [1,07; 2,16]	2,39 [1,17; 4,87]	0,21 [0,04; 0,38]	0,018
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	129 (89)	98	71 (72,4)	1,23 [1,07; 1,41]	3,07 [1,55; 6,07]	0,17 [0,06; 0,27]	0,003
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	172 (80)	97	68 (70,1)	1,14 [0,99; 1,32]	1,71 [0,99; 2,95]	0,1 [-0,01; 0,2]	0,077
755 200mg/ 400mg	1,2	322	213 (66,1)	163	87 (53,4)	1,24 [1,05; 1,46]	1,71 [1,16; 2,51]	0,13 [0,04; 0,22]	0,01
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	177 (88,9)	95	84 (88,4)	1,01 [0,92; 1,1]	1,05 [0,49; 2,27]	0,01 [-0,07; 0,08]	0,895
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	165 (78,6)	70	57 (81,4)	0,96 [0,85; 1,1]	0,84 [0,42; 1,66]	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,597
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	155 (73,1)	112	82 (73,2)	1 [0,87; 1,15]	0,99 [0,59; 1,67]	0 [-0,1; 0,1]	0,984
N165 1000mg/3000mg	2	143	120 (83,9)	70	57 (81,4)	1,03 [0,9; 1,18]	1,19 [0,56; 2,52]	0,02 [-0,08; 0,13]	0,657
Xiao 1000-3000mg	2	28	23 (82,1)	28	22 (78,6)	1,05 [0,81; 1,35]	1,25 [0,33; 4,71]	0,04 [-0,17; 0,24]	0,737

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
N01102 3000mg	2	103	65 (63,1)	103	62 (60,2)	1,05 [0,85; 1,3]	1,13 [0,64; 1,98]	0,03 [-0,1; 0,16]	0,667
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	471 (90,8)	173	132 (76,3)	1,19 [1,09; 1,3]	3,05 [1,93; 4,82]	0,14 [0,08; 0,21]	<0,001
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	155 (63)	121	67 (55,4)	1,14 [0,94; 1,37]	1,37 [0,88; 2,14]	0,08 [-0,03; 0,18]	0,174
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	240 (89,9)	121	100 (82,6)	1,09 [0,99; 1,19]	1,87 [1,01; 3,46]	0,07 [0; 0,15]	0,07
305 8mg/12mg	2	250	216 (86,4)	136	93 (68,4)	1,26 [1,12; 1,43]	2,94 [1,76; 4,9]	0,18 [0,09; 0,27]	<0,001
306 4mg/8mg	2	341	232 (68)	185	101 (54,6)	1,25 [1,07; 1,45]	1,77 [1,22; 2,56]	0,13 [0,05; 0,22]	0,004
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	406 (76,5)	176	117 (66,5)	1,15 [1,03; 1,29]	1,64 [1,13; 2,38]	0,1 [0,02; 0,18]	0,017
Pregabalin									
1008-157 150-600mg	2	131	113 (86,3)	73	46 (63)	1,37 [1,13; 1,65]	3,68 [1,85; 7,33]	0,23 [0,11; 0,36]	0,001

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erlitten im Rahmen der Studie 184 von 221 Patienten und damit 83,3 % der mit Cenobamat behandelten Patienten mindestens 1 unerwünschtes Ereignis (vgl. Tabelle 4-77). Von den 108 mit Placebo behandelten Patienten erlitten während der doppelblinden Studienphase hingegen 76 Patienten und damit 70,4 % mindestens 1 unerwünschtes Ereignis.

Dies entspricht einer Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten von mindestens 1 unerwünschten Ereignis zu Ungunsten von Cenobamat von 18 % (RR [95 %-KI]: 1,18 [1,03; 1,36]), der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,015). Allerdings ist zu beachten, dass die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse unter Cenobamat von milder (68 von 221) oder moderater (87 von 221) Natur waren.

Studien der zVT

In den mit C017 vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 lag der Anteil der Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis unter einem der Wirkstoffe der zVT zwischen 64,6 % und 89,9 %, während dies bei 46,3 % bis 88,4 % der Patienten unter Placebo der Fall war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde in den folgenden Studien aus Studienpool 1 beobachtet (angegeben jeweils als RR [95 %-KI]):

- Gabapentin
    - Yamauchi: 1,39 [1,07; 1,82]
- Lacosamid
    - 0755: 1,24 [1,05; 1,46]
- Perampanel
    - 335: 1,15 [1,03; 1,29]

In allen übrigen Studien aus Studienpool 1 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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.

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der

Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Der Übersicht halber werden für die Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, ergab die Meta-Analyse analoge Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD).

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

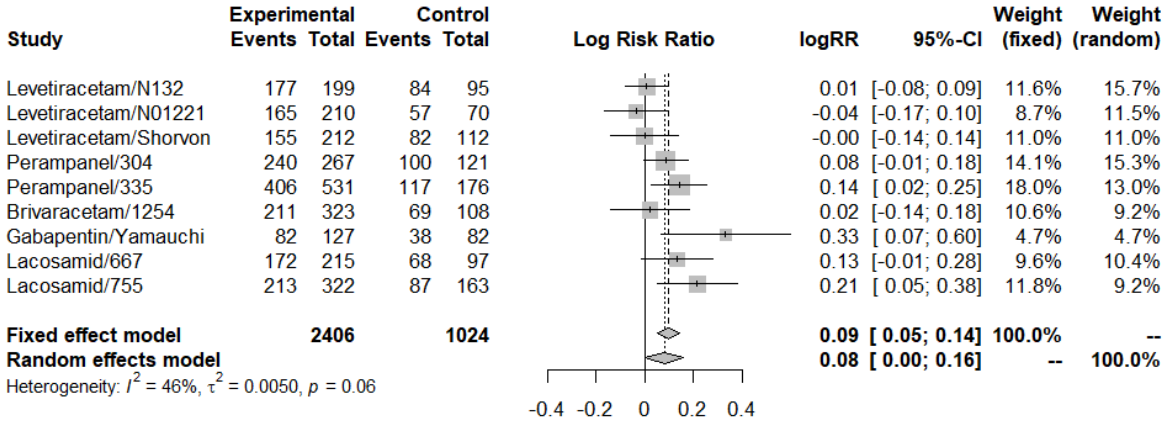


Abbildung 4-38: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-38 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-78: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,09 [0,94; 1,27]	1,47 [0,82; 2,63]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,245

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte in allen Effektmaßen einen leichten numerischen Nachteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-78). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich eine Erhöhung des Risikos für ≥ 1 UE zu Ungunsten von Cenobamat von 9 % (RR [95 %-KI]: 1,09 [0,94; 1,27]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,245).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

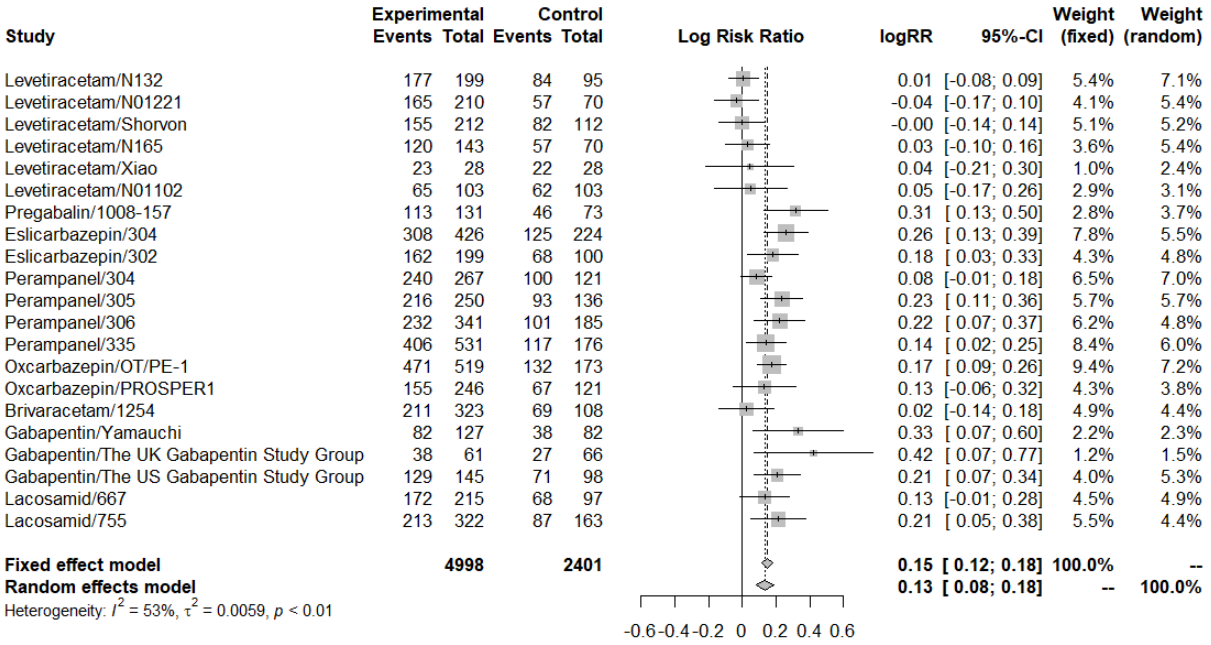


Abbildung 4-39: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-39 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen heterogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p < 0,01). Der I^2-Wert deutet auf eine substanzielle Heterogenität der Studien hin (I^2 = 53 %).

Da Studienpool 2 sowohl die mit C017 vergleichbaren als auch die nur potentiell vergleichbaren Studien umfasst, war mit einer Heterogenität in diesem Studienpool zu rechnen. Bei der Analyse von Studienpool 2 handelt es sich zudem nur um eine Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1, die nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-79: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,09 [0,94; 1,27]	1,47 [0,82; 2,63]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,245
Nebenanalyse Studienpool 2	Random	1,03 [0,90; 1,19]	1,21 [0,68; 2,14]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,645

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 2 zeigte in allen Effektmaßen einen leichten numerischen Nachteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-79). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich eine geringfügige Erhöhung des Risikos für ≥ 1 UE zu Ungunsten von Cenobamat von 3 % (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,90; 1,19]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,645).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4.2 Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-80: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	-
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	-
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	-
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	●
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	-
0755	1 / 2	-
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	-
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	-
N132	1 / 2	-
Xiao	2	-
Shorvon	1 / 2	-
N165	2	-
N01102	2	-
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	-
PROSPER	2	-

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	-
305	2	●
306	2	-
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	-
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-40 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥1 schweren UE mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

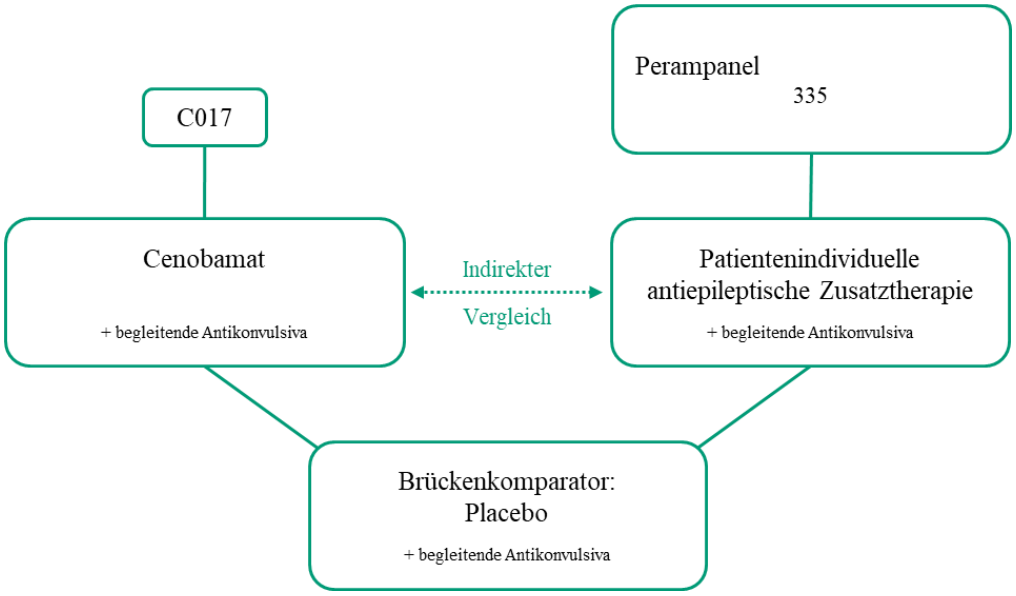


Abbildung 4-40: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Abbildung 4-41 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥1 schweren UE mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

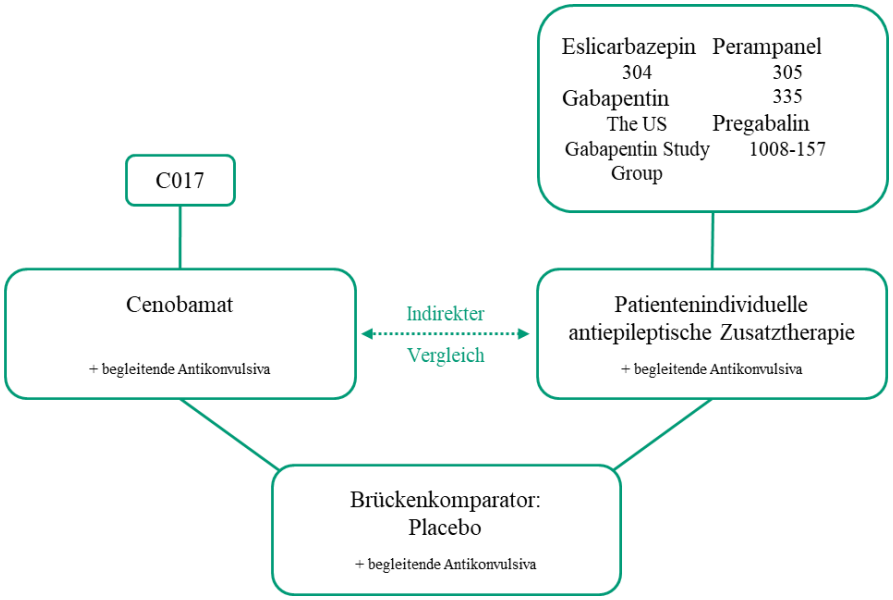


Abbildung 4-41: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2

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

Tabelle 4-81: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Die Erfassung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Wo möglich, wurde auf die Auswertung von UE nach PT und SOC gemäß MedDRA oder anhand vergleichbarer Konzepte zurückgegriffen. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** <u>Hauptanalyse</u> Für den Endpunkt ≥ 1 schweres UE wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE <u>Nebenanalyse</u> Für den Endpunkt ≥ 1 schwerem UE wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem UE

Studie	Operationalisierung
	Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung/Beschreibung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie C017 wurden die folgenden Definitionen für die Bewertung des Schweregrads eines UE verwendet: • Mild: das UE wurde gut toleriert und interferierte nicht mit den täglichen Aktivitäten des Patienten • Moderat: das UE interferiert mit den täglichen Aktivitäten, jedoch bleibt die Funktion des Patienten erhalten • Schwer: das UE behindert den Patienten stark und bedarf medizinischer Interventionen UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 18.1 kodiert. Allgemeine Information zur Erhebung der UE sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben.
Eslicarbazepin	
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurden UE und schwerwiegende UE (SUE), deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUEs und Todesfälle dokumentiert. UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 13.1 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Gabapentin	
The US Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Perampanel	
305	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 305 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
335	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt.
Pregabalin	
1008-157	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie 1008-157 wurden für die Erhebung der UE Art, Schweregrad und Dauer der spontan gemeldeten oder beobachteten UE und ihr Zusammenhang mit dem Studienmedikament erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
COSTART: *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*; ITT: *Intention-to-treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SAS: *Safety analysis set*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHOART: *WHO Adverse Reactions Terminology*	

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 4-82: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gabapentin						
The US Gabapentin Study Group	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Perampanel						
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
1008-157	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der SE-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben. Die SE-Population ist mit der Population der randomisierten Patienten identisch, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-83: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	29 (13,1)	108	8 (7,4)	1,77 [0,84; 3,74]	1,89 [0,83; 4,28]	0,06 [-0,01; 0,12]	0,134
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	420	54 (12,9)	220	15 (6,8)	1,89 [1,09; 3,26]	2,02 [1,11; 3,66]	0,06 [0,01; 0,11]	0,023
Gabapentin									
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	107	10 (9,3)	96.5	10 (10,4)	0,9 [0,39; 2,07]	0,89 [0,35; 2,24]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,808
Perampanel									
305 8mg/12mg	2	250	25 (10)	136	9 (6,6)	1,51 [0,73; 3,14]	1,57 [0,71; 3,46]	0,03 [-0,02; 0,09]	0,269
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	23 (4,3)	176	5 (2,8)	1,52 [0,59; 3,95]	1,55 [0,58; 4,14]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,385
Pregabalin									
1008-157 150-600mg	2	131	13 (9,9)	73	3 (4,1)	2,41 [0,71; 8,2]	2,57 [0,71; 9,34]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,157

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erlitten während der doppelblinden Studienphase 29 von 221 Patienten und damit 13,1 % der mit Cenobamat behandelten Patienten mindestens 1

schweres unerwünschtes Ereignis (vgl. Tabelle 4-83). Von den 108 mit Placebo behandelten Patienten erlitten während der doppelblinden Studienphase hingegen 8 Patienten und damit 7,4 % mindestens 1 schweres unerwünschtes Ereignis.

Dies entspricht einer Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten von mindestens 1 schweren unerwünschten Ereignis zu Ungunsten von Cenobamat von 77 % (RR [95 %-KI]: 1,77 [0,84; 3,74]), der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,134).

Studien der zVT-Antikonvulsiva

In der einzigen, mit C017 vollständig vergleichbaren Studie aus Studienpool 1, der Perampanel-Studie 335, erlitten während der doppelblinden Studienphase 25 von 531 Patienten und damit 4,3 % der mit Perampanel behandelten Patienten mindestens 1 schweres unerwünschtes Ereignis (vgl. Tabelle 4-83). Von den 176 mit Placebo behandelten Patienten erlitten während der doppelblinden Studienphase hingegen 5 Patienten und damit 2,8 % mindestens 1 schweres unerwünschtes Ereignis.

Dies entspricht einer Erhöhung des relativen Risikos für das Auftreten von mindestens 1 schweren unerwünschten Ereignis zu Ungunsten von Perampanel von 52 % (RR [95 %-KI]: 1,52 [0,59; 3,95]), der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,385).

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

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit – aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-42). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitäts-analysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Der Übersicht halber werden für die Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, ergab die Meta-Analyse analoge Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD).

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

Für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren UE standen aus Studienpool 1 lediglich Ergebnisse der Perampanel-Studie 335 zur Verfügung. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelstudien der Wirkstoffe der zVT entfiel damit.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-84: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	–	1,16 [0,35; 3,90]	1,22 [0,34; 4,38]	0,04 [-0,03; 0,12]	0,808

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte in allen Effektmaßen einen leichten numerischen Nachteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-84). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich eine Erhöhung des Risikos für ≥ 1 UE zu Ungunsten von Cenobamat von 16 % (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,35; 3,90]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,808).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

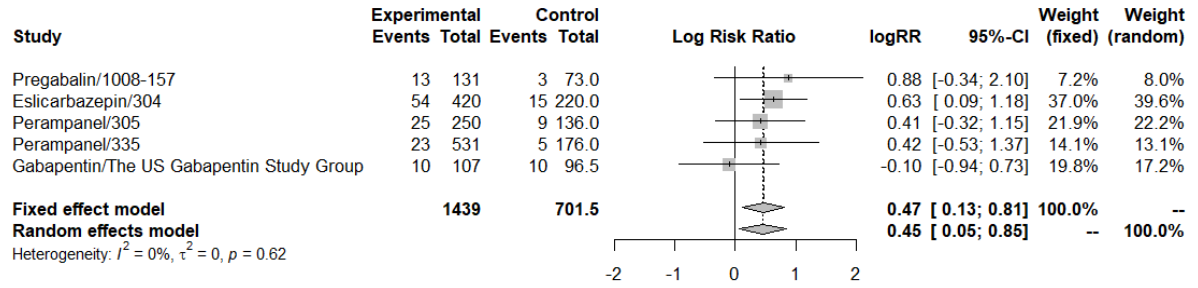


Abbildung 4-42: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-42 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05).

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Fixed-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-85: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Fixed	1,16 [0,35; 3,9]	1,22 [0,34; 4,38]	0,04 [-0,03; 0,12]	0,808
Nebenanalyse Studienpool 2	Fixed	1,11 [0,49; 2,53]	1,13 [0,46; 2,79]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,804

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 2 zeigte in allen Effektmaßen einen leichten numerischen Nachteil für

Cenobamat (vgl. Tabelle 4-85). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich eine Erhöhung des Risikos für ≥ 1 schweres UE zu Ungunsten von Cenobamat von 11 % (RR [95 %-KI]: 1,11 [0,49; 2,53]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,804).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4.3 Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-86: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	-
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	-
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	●
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	●
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	●
N01102	2	●
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
1008-157	2	-
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	●
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-43 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥1 SUE mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

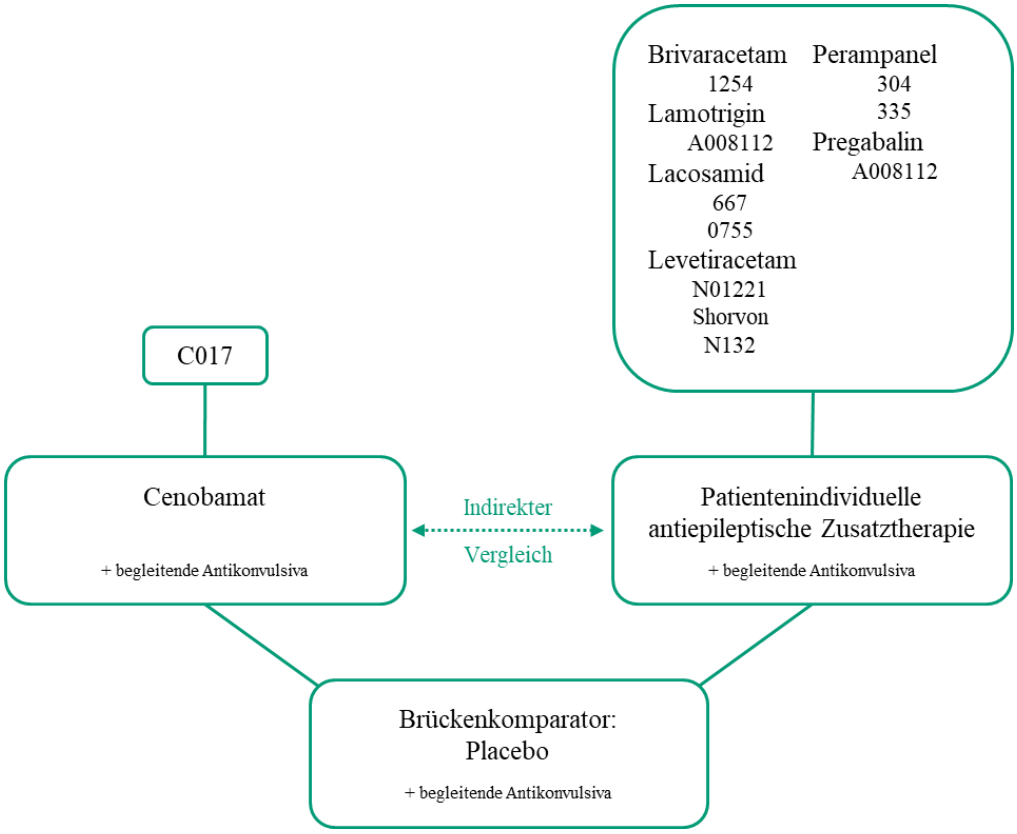


Abbildung 4-43: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-44 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥1 SUE mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitäts-analyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

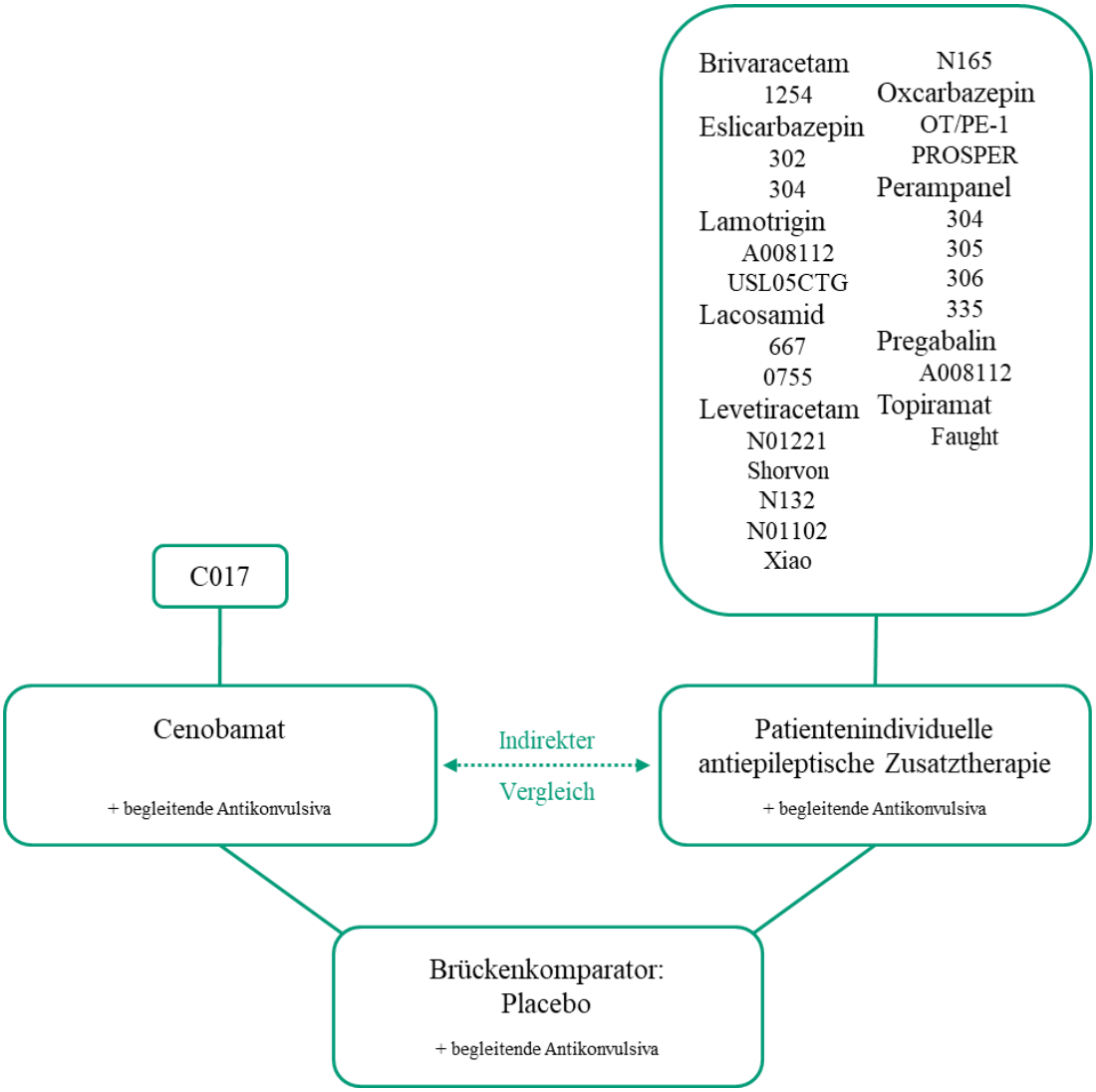


Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2

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

Tabelle 4-87: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Die Erfassung des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Wo möglich, wurde auf die Auswertung von UE nach PT und SOC gemäß MedDRA oder anhand vergleichbarer Konzepte zurückgegriffen. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** Hauptanalyse Für den Endpunkt ≥ 1 SUE wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE Nebenanalyse Für den Endpunkt ≥ 1 SUE wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung/Beschreibung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** UE wurden in der Studie C017 als schwerwiegend und nicht schwerwiegend klassifiziert. Ein SUE war jegliches UE, dass: • tödlich oder lebensbedrohlich war, • zur stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts führte • in anhaltenden oder signifikanten Behinderungen oder Unvermögen resultierte, • eine angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt darstellte, • oder ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellte, also solche, die nicht direkt lebensbedrohlich aber von klarer klinischer Signifikanz waren. Sie haben den Patienten gefährdet oder erforderten eine Intervention um schwerwiegende Folgen zu vermeiden. SUE, die auch nach Studienende anhielten, wurden auch nach dem Studienende weiter beobachtet um den Ausgang zu dokumentieren. Jedes schwere UE, das nach Studienende auftrat, wurde potentiell im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder -teilnahme bewertet und wurde umgehend gemeldet und dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 18.1 kodiert. Allgemeine Information zur Erhebung der UE sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben.

Studie	Operationalisierung
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 1254 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Eslicarbazepin	
302	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 302 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUEs und Todesfälle dokumentiert. UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 13.1 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Lacosamid	
667	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
0755	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
Lamotrigin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** Alle UE, einschließlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Erkrankungen mit Beginn während der Studie und Exazerbationen früherer Erkrankungen, wurden vom Prüfarzt aufgezeichnet. Der Schweregrad der und die Meinung des Prüfarztes über den Zusammenhang mit der Studienbehandlung wurden aufgezeichnet. Klinisch bedeutsame Veränderungen der körperlichen Untersuchungsergebnisse und abnormale objektive Testbefunde wurden als UE erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
USL05CTG	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie USL05CTG wurden behandlungsbedingte UE, definiert als solche, die zum ersten Mal während der Behandlungsphase auftraten oder die während der Baseline auftraten, sich aber während der Behandlung verschlimmerten, anhand eines modifizierten COSTART-Systems klassifiziert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Levetiracetam	
N132	**Erhebung des Endpunkts** UE wurden von den Patienten auf ihrer täglichen Karteikarte festgehalten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß der fünften Ausgabe des COSTART-Wörterbuchs. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
N01102	**Erhebung des Endpunkts** Die Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studie N01102 durch die Überwachung aller UE bewertet. Ein UE war dabei definiert als jede unerwünschte Erfahrung, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie als mit der Studienbehandlung zusammenhängend angesehen wurde oder nicht. Die Prüfärzte bewerteten jedes UE nach Schweregrad als leicht, mittelschwer oder schwer und nach kausalem Zusammenhang mit der Studienbehandlung als höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
N01221	**Erhebung des Endpunkts** Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation wurden in der Studie N01221 anhand der Auswertung von behandlungsbedingten UE, körperlichen/neurologischen Untersuchungen, Labortests, Vitalwerten und Elektrokardiographie bewertet. Zudem wurden schwerwiegende behandlungsbedingte UE und behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, definiert als behandlungsbedingte UE, die vom Prüfarzt als unwahrscheinlich, möglicherweise, wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehen oder als AE mit unbekanntem Zusammenhang mit dem Studienmedikament klassifiziert wurden, erhoben. Alle UEs wurden mit der MedDRA/J Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Studie einnahmen, durchgeführt.
N165	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt.
Shorvon	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden die Probanden der vorliegenden Studie bei jedem Studienbesuch nach UE befragt. Als UE wurde jede unerwünschte Erfahrung betrachtet, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht wurde oder nicht. Der Schweregrad des Ereignisses wurde von den Prüfärzten als leicht, mittelschwer oder schwer eingestuft. Der Kausalzusammenhang wurde ebenfalls von den Prüfärzten als hochwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Xiao	**Erhebung des Endpunkts** In der vorliegenden Studie wurden Sicherheit und Verträglichkeit primär anhand des Auftretens von behandlungsbedingten UE beurteilt. Detaillierte Aufzeichnungen der UE wurden während der gesamten Studie erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
Oxcarbazepin	
OT/PE-1	**Erhebung des Endpunkts** Eine detaillierte Überwachung der UE erfolgte während der gesamten Studie. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
PROSPER	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden insbesondere behandlungsbedingte UE erhoben. Die Kodierung aller UE erfolgte mit MedDRA.

Studie	Operationalisierung
	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, durchgeführt.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
305	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 305 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
306	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 306 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
335	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt.
Topiramat	
Faught	**Erhebung des Endpunkts** Ein behandlungsbedingtes UE wurde definiert als ein UE, das während der Doppelblindphase auftrat und vor der Doppelblindphase nicht vorhanden war oder das zu Beginn der Behandlung vorhanden war und sich während der Therapie im Schweregrad verschlechterte. Der Beginn und die Dauer jedes Ereignisses wurden aufgezeichnet. Die Ereignisse wurden nach Schweregrad eingestuft und vom Prüfarzt hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der Behandlung bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
COSTART: *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*; ITT: *Intention-to-treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SAS: *Safety analysis set*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHOART: *WHO Adverse Reactions Terminology*	

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 4-88: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
0755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
USL05CTG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N165	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Oxcarbazepin						
OT/PE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat						
Faught	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der SE-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben. Die SE-Population ist mit der Population der randomisierten Patienten identisch, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	12 (5,4)	108	6 (5,6)	0,98 [0,38; 2,53]	0,98 [0,36; 2,68]	0 [-0,05; 0,05]	0,962
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	15 (4,6)	108	9 (8,3)	0,56 [0,25; 1,24]	0,54 [0,23; 1,26]	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,151
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	17 (4)	224	7 (3,1)	1,28 [0,54; 3,03]	1,29 [0,53; 3,15]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,58
302 800mg/ 1200mg	2	199	8 (4)	100	0 (0)	8,56 [0,5; 146,88]	8,92 [0,51; 156,15]	0,04 [0,01; 0,07]	0,139
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	17 (7,9)	97	5 (5,2)	1,53 [0,58; 4,04]	1,58 [0,57; 4,41]	0,03 [-0,03; 0,08]	0,386
755 200mg/ 400mg	1,2	322	28 (8,7)	163	6 (3,7)	2,36 [1; 5,59]	2,49 [1,01; 6,15]	0,05 [0,01; 0,09]	0,05
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	7 (5)	140	4 (2,9)	1,74 [0,52; 5,8]	1,78 [0,51; 6,21]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,369
USL05CTG 300mg	2	71	1 (1,4)	71	0 (0)	3 [0,12; 72,41]	3,04 [0,12; 75,96]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,499

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	9 (4,5)	95	10 (10,5)	0,43 [0,18; 1,02]	0,4 [0,16; 1,03]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,056
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	7 (3,3)	70	3 (4,3)	0,78 [0,21; 2,93]	0,77 [0,19; 3,06]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,71
Shorvon 2000mg/1000mg	1,2	212	10 (4,7)	112	3 (2,7)	1,76 [0,49; 6,27]	1,8 [0,48; 6,67]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,382
N165 1000mg/3000mg	2	143	6 (4,2)	70	1 (1,4)	2,94 [0,36; 23,93]	3,02 [0,36; 25,6]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,314
Xiao 1000-3000mg	2	28	0 (0)	28	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,07; 0,07]	n.v.
N01102 3000mg	2	103	3 (2,9)	103	2 (1,9)	1,5 [0,26; 8,79]	1,51 [0,25; 9,26]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,653
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	39 (7,5)	173	9 (5,2)	1,44 [0,71; 2,92]	1,48 [0,7; 3,12]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,306
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	17 (6,9)	121	7 (5,8)	1,19 [0,51; 2,8]	1,21 [0,49; 3]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,683
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	266	17 (6,4)	121	6 (5)	1,29 [0,52; 3,19]	1,31 [0,5; 3,41]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,583
305 8mg/12mg	2	250	22 (8,8)	136	7 (5,1)	1,71 [0,75; 3,9]	1,78 [0,74; 4,28]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,202
306 4mg/8mg	2	341	12 (3,5)	185	9 (4,9)	0,72 [0,31; 1,68]	0,71 [0,29; 1,73]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,453
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	25 (4,7)	176	10 (5,7)	0,83 [0,41; 1,69]	0,82 [0,39; 1,74]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,605

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	5 (3,3)	140	4 (2,9)	1,15 [0,32; 4,2]	1,16 [0,3; 4,4]	0 [-0,04; 0,04]	0,831
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	2 (2,2)	45	0 (0)	2,51 [0,12; 51,27]	2,57 [0,12; 54,68]	0,02 [-0,02; 0,07]	0,549

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 erlitten im Rahmen der Studie 12 von 221 Patienten und damit 5,4 % der mit Cenobamat behandelten Patienten mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (vgl. vgl. Tabelle 4-89). Von den 108 mit Placebo behandelten Patienten erlitten während der doppelblinden Studienphase hingegen 6 Patienten und damit 5,6 % mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Dies entspricht einer Verringerung des relativen Risikos für das Auftreten von mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zu Gunsten von Cenobamat von 2 % (RR [95 %-KI]: 0,98 [0,38; 2,53]), der Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,962).

Studien der zVT

In den mit C017 vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 lag der Anteil der Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis unter einem der Wirkstoffe der zVT zwischen 3,3 % und 8,7 %, während dies bei 2,7 % bis 10,5 % der Patienten unter Placebo der Fall war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde in keiner der Studien aus Studienpool 1 beobachtet.

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.

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Der Übersicht halber werden für die Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, ergab die Meta-Analyse analoge Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD).

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

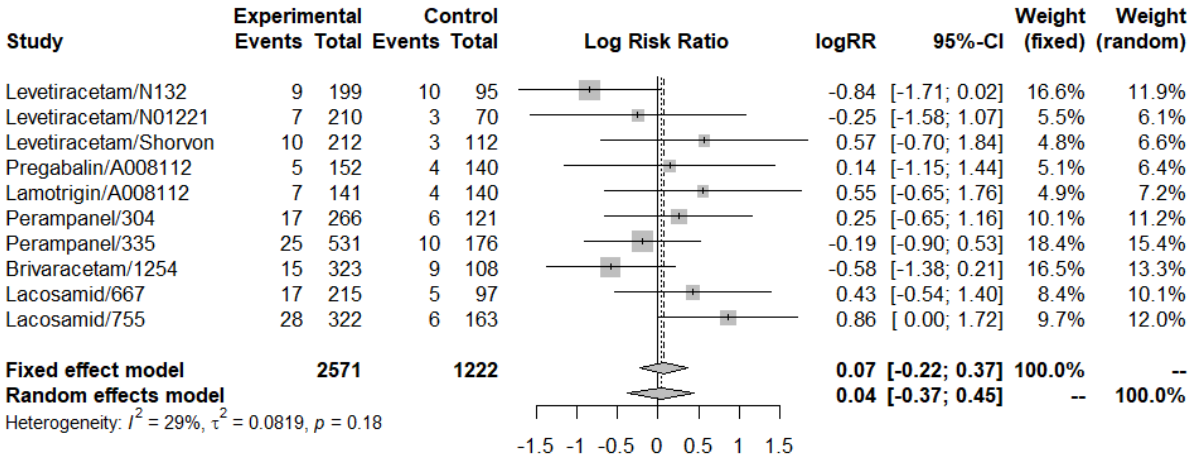


Abbildung 4-45: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-45 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-90: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	0,94 [0,34; 2,60]	0,93 [0,32; 2,73]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,907

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte in allen Effektmaßen einen leichten numerischen Vorteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-90). Bezogen auf das relative Risiko wurde eine Verringerung des Risikos für ≥ 1 SUE zu Gunsten von Cenobamat von 6 % beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,94 [0,34; 2,60]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,907).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

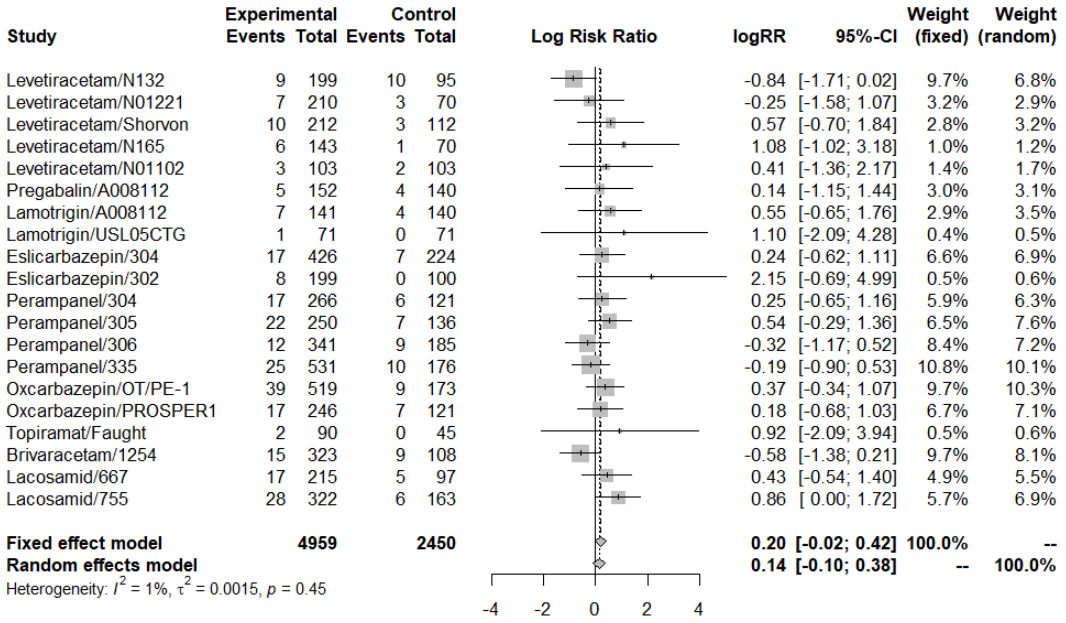


Abbildung 4-46: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-46 dargestellt handelte es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 2 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05).

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-91: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	0,94 [0,34; 2,6]	0,93 [0,32; 2,73]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,907
Nebenanalyse Studienpool 2	Random	0,85 [0,32; 2,27]	0,84 [0,3; 2,36]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,747

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 2 zeigte in allen Effektmaßen einen numerischen Vorteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-79). Bezogen auf das relative Risiko wurde eine Verringerung des Risikos für ≥ 1 SUE zu Gunsten von Cenobamat von 15 % beobachtet (RR [95 %-KI]: 0,85 [0,32; 2,27]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,747).

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4.4 Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-92: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	●
Sivenius	2	-
The UK Gabapentin Study Group	2	●
The US Gabapentin Study Group	2	●
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	●
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	●
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	●
N01102	2	●
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	-
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	●
●: Ergebnisse verfügbar -: keine Ergebnisse verfügbar		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-47 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

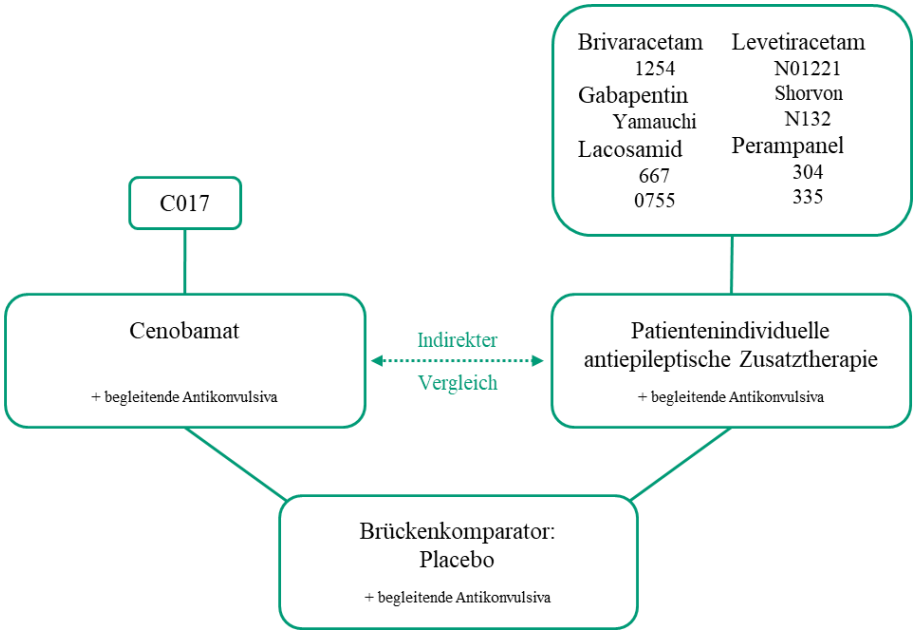


Abbildung 4-47: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-48 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

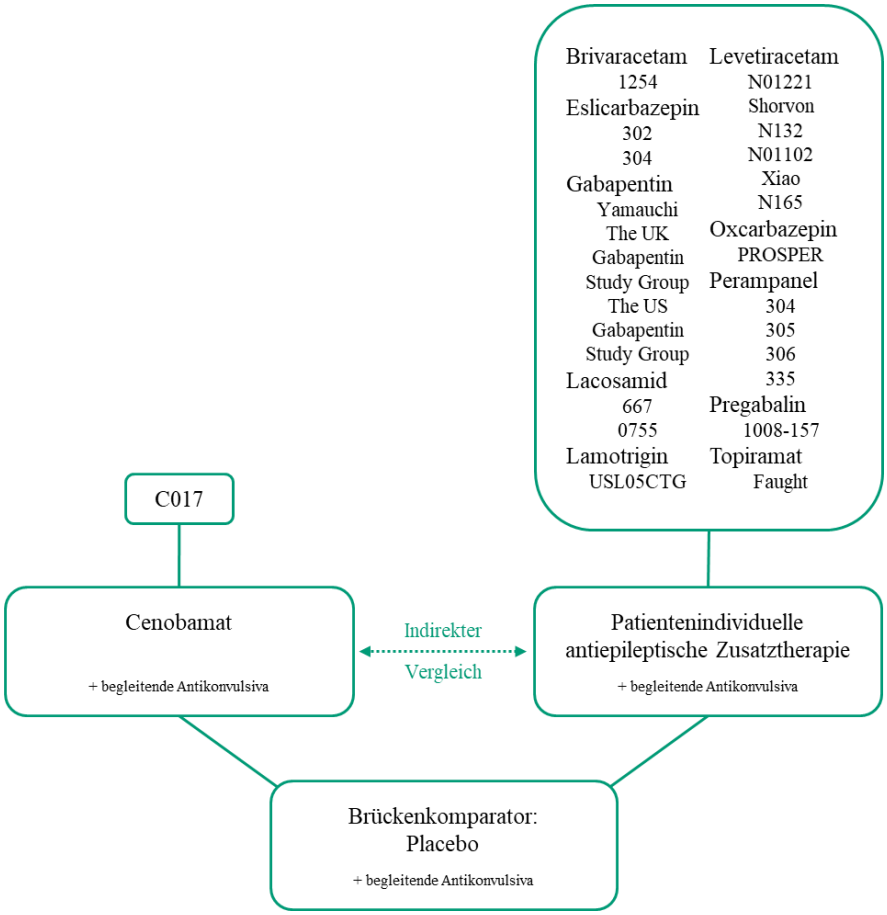


Abbildung 4-48: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 2

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

Tabelle 4-93: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Die Erfassung des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Wo möglich, wurde auf die Auswertung von UE nach PT und SOC gemäß MedDRA oder anhand vergleichbarer Konzepte zurückgegriffen. **Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen** <u>Hauptanalyse</u> Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
	Nebenanalyse Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung/Beschreibung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Alle Patienten, die aufgrund des Auftretens eines UE die Therapie mit der Studienmedikation vorzeitig abbrachen, wurden in der Analyse berücksichtigt. UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 18.1 kodiert. Allgemeine Information zur Erhebung der UE sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben.
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 1254 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Eslicarbazepin	
302	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 302 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUEs und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 13.1 kodiert

Studie	Operationalisierung
	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Gabapentin	
Yamauchi	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Sicherheitsanalysen schlossen alle Patienten ein, die an der Studie teilnahmen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.
The UK Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
The US Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Lacosamid	
667	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
0755	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Lamotrigin	
USL05CTG	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie USL05CTG wurden behandlungsbedingte UE, definiert als solche, die zum ersten Mal während der Behandlungsphase auftraten oder die während der Baseline auftraten, sich aber während der Behandlung verschlimmerten, anhand eines modifizierten COSTART-Systems klassifiziert.

Studie	Operationalisierung
	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Levetiracetam	
N132	**Erhebung des Endpunkts** UE wurden von den Patienten auf ihrer täglichen Karteikarte festgehalten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß der fünften Ausgabe des COSTART-Wörterbuchs. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
N01102	**Erhebung des Endpunkts** Die Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studie N01102 durch die Überwachung aller UE bewertet. Ein UE war dabei definiert als jede unerwünschte Erfahrung, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie als mit der Studienbehandlung zusammenhängend angesehen wurde oder nicht. Die Prüfärzte bewerteten jedes UE nach Schweregrad als leicht, mittelschwer oder schwer und nach kausalem Zusammenhang mit der Studienbehandlung als höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
N01221	**Erhebung des Endpunkts** Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation wurden in der Studie N01221 anhand der Auswertung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE), körperlichen/neurologischen Untersuchungen, Labortests, Vitalwerten und Elektrokardiographie bewertet. Zudem wurden schwerwiegende TEAE und behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, definiert als TEAE, die vom Prüfarzt als unwahrscheinlich, möglicherweise, wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehen oder als AE mit unbekanntem Zusammenhang mit dem Studienmedikament klassifiziert wurden, erhoben. Alle UEs wurden mit der MedDRA/J Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Studie einnahmen, durchgeführt.
N165	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
Shorvon	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden die Probanden der vorliegenden Studie bei jedem Studienbesuch nach UE befragt. Als UE wurde jede unerwünschte Erfahrung betrachtet, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht wurde oder nicht. Der Schweregrad des Ereignisses wurde von den Prüfärzten als leicht, mittelschwer oder schwer eingestuft. Der Kausalzusammenhang wurde ebenfalls von den Prüfärzten als hochwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Xiao	**Erhebung des Endpunkts** In der vorliegenden Studie wurden Sicherheit und Verträglichkeit primär anhand des Auftretens von behandlungsbedingten UE beurteilt. Detaillierte Aufzeichnungen der UE wurden während der gesamten Studie erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
Oxcarbazepin	
PROSPER	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden insbesondere behandlungsbedingte UE erhoben. Die Kodierung aller UE erfolgte mit MedDRA. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, durchgeführt.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
305	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 305 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
306	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 306 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
335	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt.
Pregabalin	
1008-157	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie 1008-157 wurden für die Erhebung der UE Art, Schweregrad und Dauer der spontan gemeldeten oder beobachteten UE und ihr Zusammenhang mit dem Studienmedikament erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Topiramat	
Faught	**Erhebung des Endpunkts** Ein behandlungsbedingtes UE wurde definiert als ein UE, das während der Doppelblindphase auftrat und vor der Doppelblindphase nicht vorhanden war oder das zu Beginn der Behandlung vorhanden war und sich während der Therapie im Schweregrad verschlechterte. Der Beginn und die Dauer jedes Ereignisses wurden aufgezeichnet. Die Ereignisse wurden nach Schweregrad eingestuft und vom Prüfarzt hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der Behandlung bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

COSTART: *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*; ITT: *Intention-to-treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SAS: *Safety analysis set*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHOART: *WHO Adverse Reactions Terminology*

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 4-94: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gabapentin						
Yamauchi	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
The UK Gabapentin Study Group	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
The US Gabapentin Study Group	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
0755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin						
USL05CTG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N1221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N165	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Oxcarbazepin						
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
1008-157	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat						
Faught	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der SE-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben. Die SE-Population ist mit der Population der randomisierten Patienten identisch, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	37 (16,7)	108	5 (4,6)	3,62 [1,46; 8,94]	4,14 [1,58; 10,87]	0,12 [0,06; 0,18]	0,005
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	21 (6,5)	108	6 (5,6)	1,17 [0,49; 2,82]	1,18 [0,46; 3,01]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,726
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	80 (18,8)	224	18 (8)	2,34 [1,44; 3,8]	2,65 [1,54; 4,54]	0,11 [0,06; 0,16]	0,001
302 800mg/ 1200mg	2	199	45 (22,6)	100	3 (3)	7,54 [2,4; 23,66]	9,45 [2,86; 31,24]	0,2 [0,13; 0,26]	0,001
Gabapentin									
Yamauchi 1200&1800mg	1,2	127	7 (5,5)	82	1 (1,2)	4,52 [0,57; 36,06]	4,73 [0,57; 39,14]	0,04 [0; 0,09]	0,155
The UK Gabapentin Study Group 1200mg	2	61	7 (11,5)	66	4 (6,1)	1,89 [0,58; 6,15]	2,01 [0,56; 7,24]	0,05 [-0,04; 0,15]	0,288
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	155	4 (2,6)	96.5	1 (1)	2,49 [0,28; 21,95]	2,53 [0,28; 22,97]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,411

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	32 (14,9)	97	5 (5,2)	2,89 [1,16; 7,18]	3,22 [1,21; 8,53]	0,1 [0,03; 0,16]	0,023
755 200mg/ 400mg	1,2	322	34 (10,6)	163	8 (4,9)	2,15 [1,02; 4,54]	2,29 [1,03; 5,06]	0,06 [0,01; 0,1]	0,044
Lamotrigin									
USL05CTG 300mg	2	71	3 (4,2)	73	1 (1,4)	3,08 [0,33; 28,96]	3,18 [0,32; 31,28]	0,03 [-0,03; 0,08]	0,324
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	13 (6,5)	95	5 (5,3)	1,24 [0,46; 3,38]	1,26 [0,44; 3,64]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,673
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	10 (4,8)	70	1 (1,4)	3,33 [0,43; 25,58]	3,45 [0,43; 27,44]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,247
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	23 (10,8)	112	6 (5,4)	2,03 [0,85; 4,83]	2,15 [0,85; 5,45]	0,05 [0; 0,11]	0,111
N165 1000mg/3000mg	2	143	15 (10,5)	70	6 (8,6)	1,22 [0,5; 3,02]	1,25 [0,46; 3,37]	0,02 [-0,06; 0,1]	0,661
Xiao 1000-3000mg	2	28	0 (0)	28	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,07; 0,07]	n.v.
N01102 3000mg	2	103	0 (0)	103	2 (1,9)	0,2 [0,01; 4,12]	0,2 [0,01; 4,14]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,297
Oxcarbazepin									
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	55 (22,4)	121	10 (8,3)	2,71 [1,43; 5,12]	3,2 [1,57; 6,52]	0,14 [0,07; 0,21]	0,002
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	266	35 (13,2)	121	8 (6,6)	1,99 [0,95; 4,16]	2,14 [0,96; 4,76]	0,07 [0,01; 0,13]	0,067

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
305 8mg/12mg	2	250	35 (14)	136	6 (4,4)	3,17 [1,37; 7,35]	3,53 [1,44; 8,61]	0,1 [0,04; 0,15]	0,007
306 4mg/8mg	2	341	17 (5)	185	7 (3,8)	1,32 [0,56; 3,12]	1,33 [0,54; 3,28]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,531
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	149 (28,1)	176	13 (7,4)	3,8 [2,21; 6,52]	4,89 [2,7; 8,87]	0,21 [0,15; 0,26]	<0,001
Pregabalin									
1008-157 150-600mg	2	131	16 (12,2)	73	5 (6,8)	1,78 [0,68; 4,67]	1,89 [0,66; 5,4]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,239
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	13 (14,4)	45	7 (15,6)	0,93 [0,4; 2,16]	0,92 [0,34; 2,49]	-0,01 [-0,14; 0,12]	0,864

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 brachen während der doppelblinden Studienphase 37 von 221 Patienten und damit 16,7 % der mit Cenobamat behandelten Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (vgl. Tabelle 4-95). Von den 108 mit Placebo behandelten Patienten brachen während der doppelblinden Studienphase hingegen 5 Patienten und damit 4,6 % mindestens 1 unerwünschtes Ereignis.

Dies entspricht einer Erhöhung des relativen Risikos für den Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu Ungunsten von Cenobamat von 262 % (RR [95 %-KI]: 3,62 [1,46; 8,94]), der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,005).

Studien der zVT

In den mit C017 vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 lag der Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Therapie unter einem der Wirkstoffe der zVT abbrachen zwischen 4,8 % und 28,1 %, während dies bei 1,2 % bis 7,4 %

der Patienten unter Placebo der Fall war. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde in den folgenden Studien aus Studienpool 1 beobachtet (angegeben jeweils als RR [95 %-KI]):

- Lacosamid
    - 667: 2,89 [1,16; 7,18]
    - 755: 2,15 [1,02; 4,54]
- Perampanel
    - 335: 3,80 [2,21; 6,52]

In allen übrigen Studien aus Studienpool 1 lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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.

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse zu dem Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus den vergleichbaren und potentiell vergleichbaren Studien der Wirkstoffe der zVT wurden gemäß der zuvor festgelegten Vorgehensweise (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2) zu den Studienpools 1 und 2 meta-analytisch zusammengefasst (vgl. Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50). Hierbei bildet Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens, während Studienpool 2 für Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1 herangezogen wird.

Der Übersicht halber werden für die Meta-Analyse lediglich die Ergebnisse für das relative Risiko (RR) dargestellt. Sofern nicht anders beschrieben, ergab die Meta-Analyse analoge Ergebnisse für die Effektmaße Odds Ratio (OR) und absolute Risikodifferenz (RD).

Hauptanalyse – Studienpool 1

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

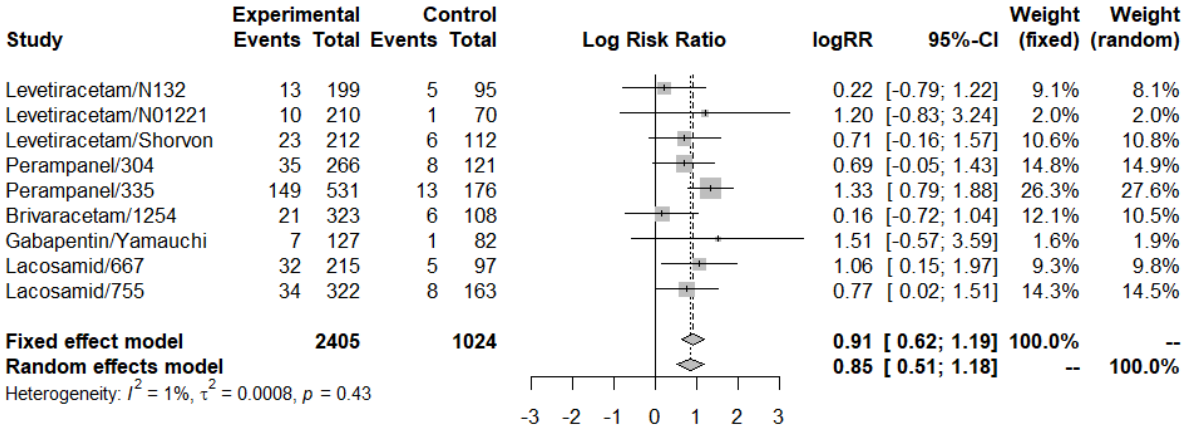


Abbildung 4-49: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Studien der zVT – Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-49 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-96: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 1

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,55 [0,60; 4,00]	1,65 [0,59; 4,57]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,366

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte in allen Effektmaßen einen numerischen Nachteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-96). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich eine Erhöhung des Risikos für den Therapieabbruch aufgrund von UE zu Ungunsten von Cenobamat von 55 % (RR [95 %-KI]: 1,55 [0,56; 4,00]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,366).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Meta-Analyse und Homogenitätsannahme

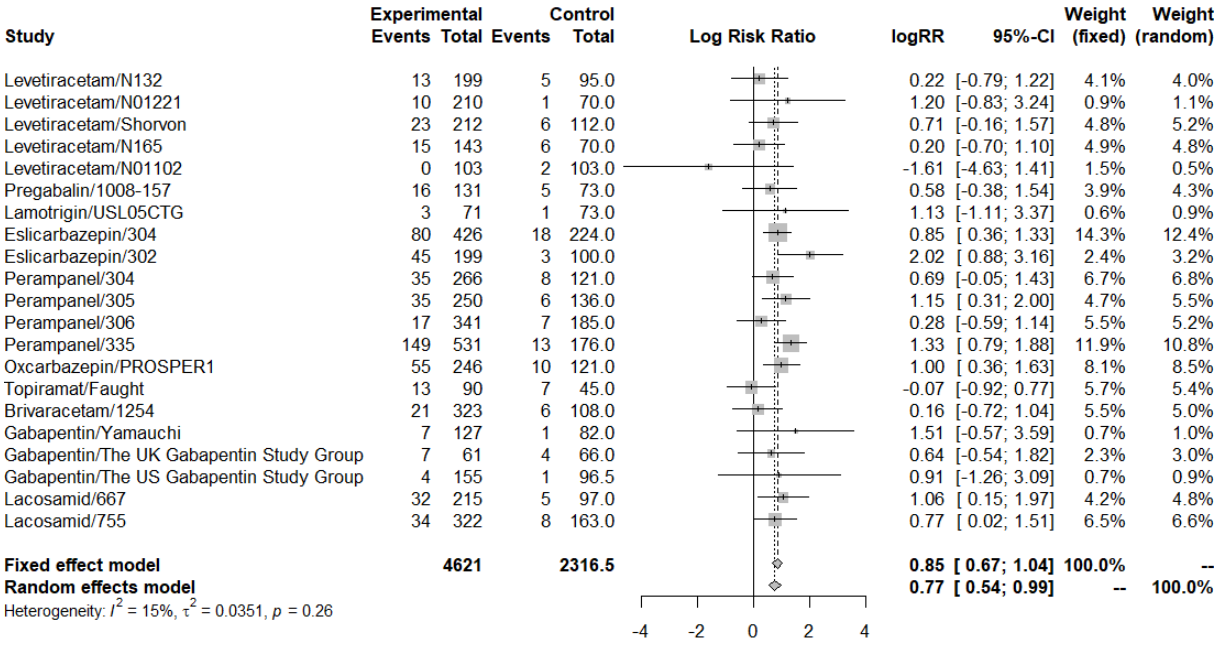


Abbildung 4-50: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des Endpunkts Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen für die Studien der zVT – Studienpool 2

Wie in Abbildung 4-50 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Das in diesem Fall aus methodischer Sicht (vgl. Abschnitt 4.2.5.3) für den indirekten Vergleich zu bevorzugende Modell der Meta-Analyse ist das Random-Effects-Modell.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs

Tabelle 4-97: Indirekter Vergleich – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Studienpool 2

Analyse	Methode der zu Grunde liegenden Meta-Analyse	Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]			
		RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Hauptanalyse Studienpool 1	Random	1,55 [0,60; 4,00]	1,65 [0,59; 4,57]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,366
Nebenanalyse Studienpool 2	Random	1,68 [0,66; 4,26]	1,76 [0,65; 4,77]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,273

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 2 zeigte in allen Effektmaßen einen numerischen Nachteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-79). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich eine Erhöhung des Risikos für ≥ 1 UE zu Ungunsten von Cenobamat von 68 % (RR [95 %-KI]: 1,68 [0,66; 4,26]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (p = 0,273). Auch für den Studienpool 2 ist die im Hinblick auf Studienpool 1 beschriebene, potentielle Verzerrung aufgrund der verwendeten Dosierungen in den Studien der Wirkstoffe der zVT zu berücksichtigen.

Die in der Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2 beobachteten Ergebnisse sind damit vollständig konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse mit Studienpool 1.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4.5 Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Studiennetzwerk des indirekten Vergleichs

Tabelle 4-98: Indirekter Vergleich – Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar[1]
Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
C017	1 / 2	●
Brivaracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
1254	1 / 2	●
Eslicarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
302	2	●
304	2	●
Gabapentin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Yamauchi	1 / 2	●
Sivenius	2	●
The UK Gabapentin Study Group	2	-
The US Gabapentin Study Group	2	●
Lacosamid [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
0667	1 / 2	●
0755	1 / 2	●
Lamotrigin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	2	●
Levetiracetam [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
N01221	1 / 2	●
N132	1 / 2	●
Xiao	2	●
Shorvon	1 / 2	●
N165	2	-
N01102	2	●
Zhou	2	-
Oxcarbazepin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
OT/PE 1	2	●
PROSPER	2	●

Studie	Studienpool	Ergebnisse für indirekten Vergleich verfügbar[1]
Perampanel [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
304	1 / 2	●
305	2	●
306	2	●
335	1 / 2	●
Pregabalin [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
A008112	1 / 2	●
1008-157	2	●
Topiramat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]		
Faught	2	●

●: Ergebnisse verfügbar

-: keine Ergebnisse verfügbar

[1] Als „Ergebnisse verfügbar“ aufgeführt wurden solche Studien, in denen Informationen zu mindestens einem PT oder einem vergleichbaren Konzept verfügbar waren. Eine detaillierte Aufstellung darüber, welcher PT in welcher Studie verfügbar war, ergibt sich aus der Präsentation der Ergebnisse der Einzelstudien (siehe Tabelle 4-101 bis Tabelle 4-139).

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Abbildung 4-51 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT mit den Studien aus Studienpool 1. Studienpool 1 beinhaltet ausschließlich diejenigen Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig vergleichbar sind. Aus diesem Grund stellt der indirekte Vergleich mit Studienpool 1 die Hauptanalyse zur Bestimmung des Zusatznutzens von Cenobamat dar.

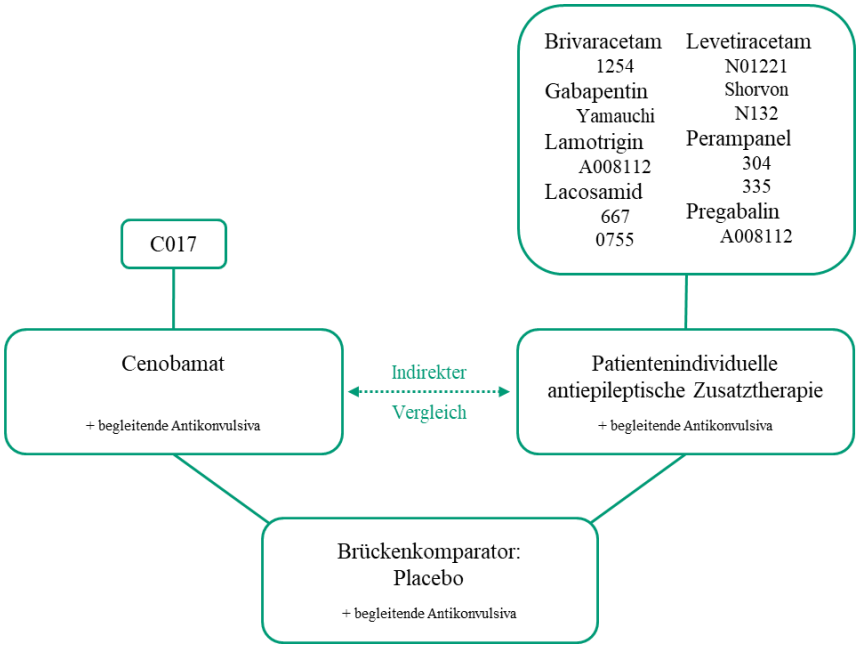


Abbildung 4-51: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 1

Nebenanalyse – Studienpool 2

Abbildung 4-52 zeigt die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT mit den Studien aus Studienpool 2. Studienpool 2 beinhaltet sämtliche Studien mit Wirkstoffen der zVT, die mit der Cenobamat-Studie C017 vollständig oder potentiell vergleichbar sind. Der indirekte Vergleich mit Studienpool 2 dient als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1.

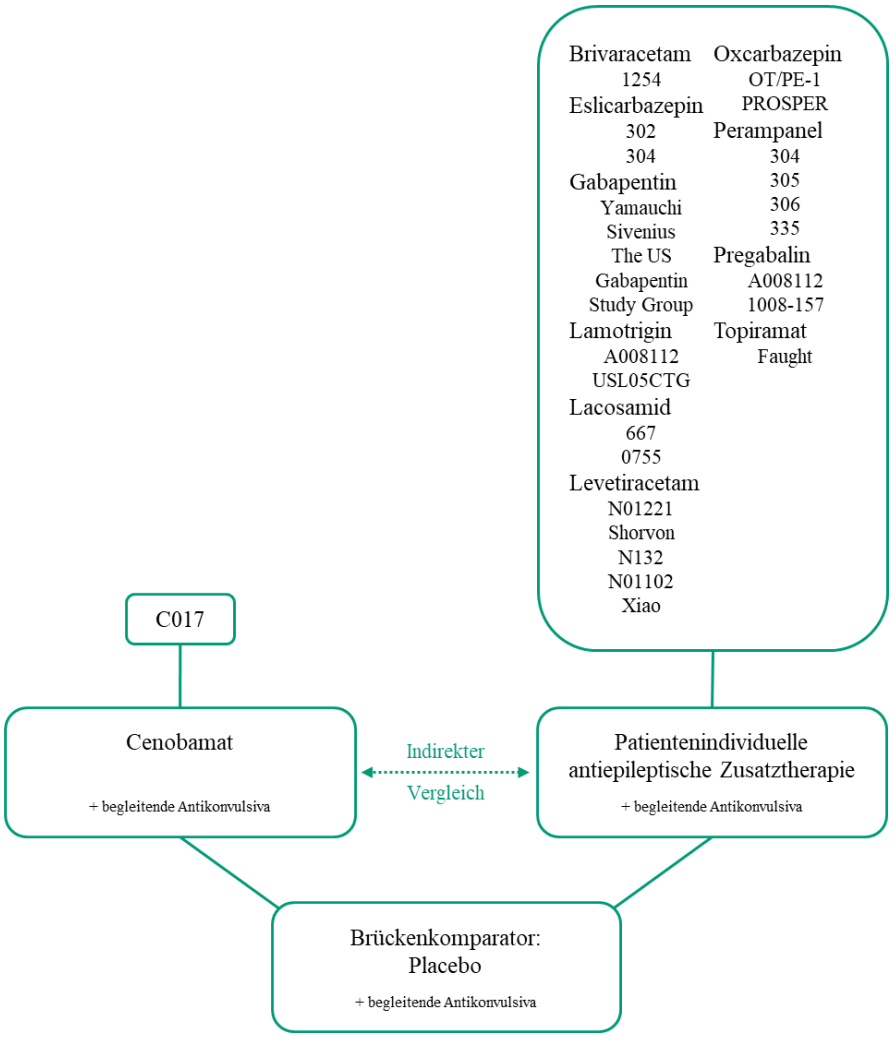


Abbildung 4-52: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 2

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

Tabelle 4-99: Indirekter Vergleich – Operationalisierung des Endpunkts Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Studie	Operationalisierung
Alle Studien (Allgemeines)	**Hintergrund** Die Erfassung des Endpunkts Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Wo möglich, wurde auf die Auswertung von UE nach PT und SOC gemäß MedDRA oder anhand vergleichbarer Konzepte zurückgegriffen.

Studie	Operationalisierung
	Dargestellte Haupt- und Nebenanalysen Hauptanalyse Für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT wird die folgende Hauptanalyse (Studienpool 1) dargestellt: • Anteil der Patienten mit relevantem PT Nebenanalyse Für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT wird zudem die folgende Nebenanalyse (Studienpool 2) dargestellt: • Anteil der Patienten mit relevantem PT **Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe, die im Folgenden jeweils gemäß der entsprechenden Bezeichnung/Beschreibung der Originalquelle angegeben sind.
Cenobamat	
C017	**Erhebung des Endpunkts** Ein UE in der Studie C017 war definiert als jegliche(s) Symptom, Zeichen, Erkrankung oder Erfahrung, das/die sich über den Verlauf der Studie entweder entwickelte(n) oder sich verschlechterte(n). UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 18.1 kodiert. Allgemeine Information zur Erhebung der UE sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population durchgeführt d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben.
Brivaracetam	
1254	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 1254 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Eslicarbazepin	
302	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 302 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 9.0 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der MedDRA-Version 13.1 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
Gabapentin	
Yamauchi	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Sicherheitsanalysen schlossen alle Patienten ein, die an der Studie teilnahmen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten.
The UK Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
The US Gabapentin Study Group	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Lacosamid	
667	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUE und Todesfälle dokumentiert. UE wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.
0755	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 667 wurden UE und SUE, deren Schweregrad sowie ein Zusammenhang mit der Behandlung von den Prüfärzten erfasst. Zudem wurden Abbrüche aufgrund von SUEs und Todesfälle dokumentiert. UEs wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit der WHO-ART Version von 1993 kodiert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
Lamotrigin	
A008112	**Erhebung des Endpunkts** Alle UE, einschließlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Erkrankungen mit Beginn während der Studie und Exazerbationen früherer Erkrankungen, wurden vom Prüfarzt aufgezeichnet. Der Schweregrad der und die Meinung des Prüfarztes über den Zusammenhang mit der Studienbehandlung wurden aufgezeichnet. Klinisch bedeutsame Veränderungen der körperlichen Untersuchungsergebnisse und abnormale objektive Testbefunde wurden als UE erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
USL05CTG	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie USL05CTG wurden behandlungsbedingte UE, definiert als solche, die zum ersten Mal während der Behandlungsphase auftraten oder die während der Baseline auftraten, sich aber während der Behandlung verschlimmerten, anhand eines modifizierten COSTART-Systems klassifiziert. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
Levetiracetam	
N132	**Erhebung des Endpunkts** UE wurden von den Patienten auf ihrer täglichen Karteikarte festgehalten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß der fünften Ausgabe des COSTART-Wörterbuchs. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage aller randomisierten Patienten durchgeführt.
N01102	**Erhebung des Endpunkts** Die Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studie N01102 durch die Überwachung aller UE bewertet. Ein UE war dabei definiert als jede unerwünschte Erfahrung, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie als mit der Studienbehandlung zusammenhängend angesehen wurde oder nicht. Die Prüfärzte bewerteten jedes UE nach Schweregrad als leicht, mittelschwer oder schwer und nach kausalem Zusammenhang mit der Studienbehandlung als höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population (alle randomisierten Patienten) durchgeführt.
N01221	**Erhebung des Endpunkts** Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation wurden in der Studie N01221 anhand der Auswertung von behandlungsbedingten UE, körperlichen/neurologischen Untersuchungen, Labortests, Vitalwerten und Elektrokardiographie bewertet. Zudem wurden schwerwiegende behandlungsbedingte UE und behandlungsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, definiert als behandlungsbedingte UE, die vom Prüfarzt als unwahrscheinlich, möglicherweise, wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehen oder als AE mit unbekanntem Zusammenhang mit dem Studienmedikament klassifiziert wurden, erhoben. Alle UEs wurden mit der MedDRA/J Version 9.0 kodiert.

Studie	Operationalisierung
	Zugrundeliegende Auswertungspopulation Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Studie einnahmen, durchgeführt.
N165	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der FAS-Population durchgeführt.
Shorvon	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden die Probanden der vorliegenden Studie bei jedem Studienbesuch nach UE befragt. Als UE wurde jede unerwünschte Erfahrung betrachtet, die bei einem Patienten auftrat, unabhängig davon, ob sie mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht wurde oder nicht. Der Schweregrad des Ereignisses wurde von den Prüfärzten als leicht, mittelschwer oder schwer eingestuft. Der Kausalzusammenhang wurde ebenfalls von den Prüfärzten als hochwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Xiao	**Erhebung des Endpunkts** In der vorliegenden Studie wurden Sicherheit und Verträglichkeit primär anhand des Auftretens von behandlungsbedingten UE beurteilt. Detaillierte Aufzeichnungen der UE wurden während der gesamten Studie erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt, d. h. allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
Oxcarbazepin	
PROSPER	**Erhebung des Endpunkts** Für die Erhebung der UE wurden insbesondere behandlungsbedingte UE erhoben. Die Kodierung aller UE erfolgte mit MedDRA. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der Safety-Population, d. h. allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, durchgeführt.
Perampanel	
304	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 304 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
305	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 305 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
306	**Erhebung des Endpunkts** Im Rahmen der Studie 306 wurde als UE jedes auftretende Ereignis gewertet, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustands bei einem Patienten, der ein pharmazeutisches Produkt erhielt, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der SAS-Population durchgeführt.
335	**Erhebung des Endpunkts** Das Kodierungssystem mit dem die UE kodiert wurden, wurde in der vorliegenden Publikation nicht benannt. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage des Safety-Sets durchgeführt.
Pregabalin	
1008-157	**Erhebung des Endpunkts** In der Studie 1008-157 wurden für die Erhebung der UE Art, Schweregrad und Dauer der spontan gemeldeten oder beobachteten UE und ihr Zusammenhang mit dem Studienmedikament erfasst. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.
Topiramat	
Faught	**Erhebung des Endpunkts** Ein behandlungsbedingtes UE wurde definiert als ein UE, das während der Doppelblindphase auftrat und vor der Doppelblindphase nicht vorhanden war oder das zu Beginn der Behandlung vorhanden war und sich während der Therapie im Schweregrad verschlechterte. Der Beginn und die Dauer jedes Ereignisses wurden aufgezeichnet. Die Ereignisse wurden nach Schweregrad eingestuft und vom Prüfarzt hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs mit der Behandlung bewertet. **Zugrundeliegende Auswertungspopulation** Die Analyse wird auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt.

COSTART: *Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms*; ITT: *Intention-to-treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; PT: *Preferred Term*; SAS: *Safety analysis set*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHOART: *WHO Adverse Reactions Terminology*

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 4-100: Indirekter Vergleich – Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cenobamat						
C017	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Brivaracetam						
1254	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Eslicarbazepin						
302	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gabapentin						
Yamauchi	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Sivenius	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
The US Gabapentin Study Group	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lacosamid						
667	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
0755	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Lamotrigin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
USL05CTG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Levetiracetam						
N132	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
N01221	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Shorvon	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Xiao	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Oxcarbazepin						
OT/PE-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Perampanel						
304	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
305	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
335	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Pregabalin						
A008112	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
1008-157	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Topiramat						
Faught	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der **Cenobamat-Studie C017** erfolgte die Auswertung des Endpunkts aufgrund des doppelblinden Studiendesigns verblindet. Die Auswertung basierte auf den Patienten der SE-Population, also allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Cenobamat-Dosis erhalten haben. Die SE-Population ist mit der Population der randomisierten Patienten identisch, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte also stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential des vorliegenden Endpunkts wird für die Studie C017 daher als insgesamt **niedrig** bewertet.

Bei den Studien mit **Wirkstoffen der zVT** wurden keine Hinweise beobachtet, die das Verzerrungspotential negativ beeinflussen könnten (vgl. Anhang 4-F). Für diese Studien wird daher ebenfalls von einem **niedrigen Verzerrungspotential** ausgegangen.

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

Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Einzelstudien für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach „System Organ Class“ (SOC) und „Preferred Term“ (PT) anhand der Klassifikation des Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedDRA) für die relevanten PTs des indirekten Vergleichs tabellarisch aufgelistet (vgl. Tabelle 4-101 - Tabelle 4-139).

Tabelle 4-101: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Abdominale Schmerzen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	0 (0)	1,47 [0,06; 35,78]	1,48 [0,06; 36,54]	0 [-0,01; 0,02]	0,813
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	8 (4)	95	10 (10,5)	0,38 [0,16; 0,94]	0,36 [0,14; 0,93]	-0,07 [-0,13; 0]	0,035
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	1 (0,5)	70	2 (2,9)	0,17 [0,02; 1,81]	0,16 [0,01; 1,82]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,141
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	9 (4,2)	112	4 (3,6)	1,19 [0,37; 3,77]	1,2 [0,36; 3,98]	0,01 [-0,04; 0,05]	0,769
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	52 (10)	173	8 (4,6)	2,17 [1,05; 4,47]	2,3 [1,07; 4,94]	0,05 [0,01; 0,09]	0,036

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-102: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Aggressionen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	1 (0,9)	0,49 [0,03; 7,74]	0,49 [0,03; 7,85]	0 [-0,02; 0,02]	0,611
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	10 (3,7)	121	0 (0)	9,54 [0,56; 161,46]	9,91 [0,58; 170,48]	0,04 [0,01; 0,06]	0,118
305 8mg/12mg	2	250	3 (1,2)	136	1 (0,7)	1,63 [0,17; 15,54]	1,64 [0,17; 15,92]	0 [-0,02; 0,02]	0,67
306 4mg/8mg	2	341	3 (0,9)	185	1 (0,5)	1,63 [0,17; 15,54]	1,63 [0,17; 15,81]	0 [-0,01; 0,02]	0,672

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-103: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Agitation“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	0 (0)	1,47 [0,06; 35,78]	1,48 [0,06; 36,54]	0 [-0,01; 0,02]	0,813
Levetiracetam									
Xiao 1000-3000mg	2	28	3 (10,7)	28	0 (0)	7 [0,38; 129,44]	7,82 [0,39; 158,87]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,191

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-104: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	5 (2,3)	108	0 (0)	5,39 [0,3; 96,56]	5,51 [0,3; 100,61]	0,02 [0; 0,05]	0,253
Levetiracetam									
Xiao 1000-3000mg	2	28	4 (14,3)	28	3 (10,7)	1,33 [0,33; 5,42]	1,39 [0,28; 6,87]	0,04 [-0,14; 0,21]	0,688

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-105: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	4 (1,8)	108	0 (0)	4,41 [0,24; 81,15]	4,49 [0,24; 84,15]	0,02 [0; 0,04]	0,318
Levetiracetam									
Xiao 1000-3000mg	2	28	3 (10,7)	28	2 (7,1)	1,5 [0,27; 8,3]	1,56 [0,24; 10,14]	0,04 [-0,11; 0,18]	0,642

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-106: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Asthenie“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	5 (2,3)	108	2 (1,9)	1,22 [0,24; 6,2]	1,23 [0,23; 6,43]	0 [-0,03; 0,04]	0,809
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	14 (9,9)	140	24 (17,1)	0,58 [0,31; 1,07]	0,53 [0,26; 1,08]	-0,07 [-0,15; 0,01]	0,082
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	29 (14,6)	95	11 (11,6)	1,26 [0,66; 2,41]	1,3 [0,62; 2,73]	0,03 [-0,05; 0,11]	0,488

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	22 (10,4)	112	9 (8)	1,29 [0,62; 2,71]	1,33 [0,59; 2,98]	0,02 [-0,04; 0,09]	0,499
Oxcarbazepin									
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	13 (5,3)	121	1 (0,8)	6,39 [0,85; 48,31]	6,7 [0,87; 51,79]	0,04 [0,01; 0,08]	0,072
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	26 (17,1)	140	24 (17,1)	1 [0,6; 1,65]	1 [0,54; 1,83]	0 [-0,09; 0,09]	0,993
1008-157 150-600mg	2	131	22 (16,8)	73	10 (13,7)	1,23 [0,61; 2,45]	1,27 [0,57; 2,86]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,563

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-107: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Ataxie“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	11 (5)	108	1 (0,9)	5,38 [0,7; 41,1]	5,6 [0,71; 43,99]	0,04 [0,01; 0,07]	0,105
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	3 (0,9)	108	0 (0)	2,35 [0,12; 45,09]	2,37 [0,12; 46,24]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,571

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	n.v. (n.v.)	224	n.v. (n.v.)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v.
302 800mg/ 1200mg	2	199	24 (12,1)	100	5 (5)	2,41 [0,95; 6,13]	2,61 [0,96; 7,05]	0,07 [0,01; 0,13]	0,064
Gabapentin									
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	33 (22,8)	95	11 (11,6)	1,97 [1,05; 3,7]	2,25 [1,07; 4,71]	0,11 [0,02; 0,21]	0,036
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	21 (9,8)	97	4 (4,1)	2,37 [0,84; 6,71]	2,52 [0,84; 7,54]	0,06 [0; 0,11]	0,105
755 200mg/ 400mg	1,2	644	34 (5,3)	163	1 (0,6)	8,61 [1,19; 62,4]	9,03 [1,23; 66,46]	0,05 [0,03; 0,07]	0,033
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	7 (5)	140	1 (0,7)	6,95 [0,87; 55,76]	7,26 [0,88; 59,81]	0,04 [0; 0,08]	0,068
USL05CTG 300mg	2	71	7 (9,9)	73	7 (9,6)	1,03 [0,38; 2,78]	1,03 [0,34; 3,11]	0 [-0,09; 0,1]	0,956
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	103 (19,8)	173	9 (5,2)	3,81 [1,97; 7,37]	4,51 [2,23; 9,13]	0,15 [0,1; 0,19]	<0,001
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	24 (9)	121	0 (0)	22,26 [1,36; 362,98]	24,45 [1,47; 405,46]	0,09 [0,05; 0,13]	0,029
305 8mg/12mg	2	250	9 (3,6)	136	0 (0)	10,35 [0,61; 176,53]	10,74 [0,62; 185,94]	0,04 [0,01; 0,06]	0,106

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
306 4mg/8mg	2	341	3 (0,9)	185	0 (0)	3,8 [0,2; 73,22]	3,84 [0,2; 74,67]	0,01 [0; 0,02]	0,376
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	13 (8,6)	140	1 (0,7)	11,97 [1,59; 90,35]	13 [1,68; 100,73]	0,08 [0,03; 0,12]	0,016
1008-157 150-600mg	2	131	12 (9,2)	73	3 (4,1)	2,23 [0,65; 7,64]	2,35 [0,64; 8,63]	0,05 [-0,02; 0,12]	0,202
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	49 (54,4)	45	9 (20)	2,72 [1,47; 5,03]	4,78 [2,06; 11,07]	0,34 [0,19; 0,5]	0,001

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-108: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Rückenschmerzen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1.2	221	7 (3,2)	108	3 (2,8)	1,14 [0,3; 4,32]	1,14 [0,29; 4,52]	0 [-0,03; 0,04]	0,847

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Levetiracetam									
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	4 (1,9)	112	6 (5,4)	0,35 [0,1; 1,22]	0,34 [0,09; 1,23]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,1

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-109: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Gleichgewichtsstörungen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1.2	221	12 (5,4)	108	0 (0)	12,25 [0,73; 204,91]	12,95 [0,76; 220,76]	0,05 [0,02; 0,09]	0,081
Oxcarbazepin									
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	14 (5,7)	121	6 (5)	1,15 [0,45; 2,91]	1,16 [0,43; 3,09]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,772

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-110: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Blutiger Urin“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	0 (0)	108	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.
Levetiracetam									
Xiao 1000-3000mg	2	28	2 (7,1)	28	1 (3,6)	2 [0,19; 20,82]	2,08 [0,18; 24,31]	0,04 [-0,08; 0,15]	0,562

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-111: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Verschwommenes Sehen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	6 (2,7)	108	0 (0)	6,37 [0,36; 112]	6,55 [0,37; 117,26]	0,03 [0; 0,05]	0,206
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	6 (1,9)	108	1 (0,9)	2,01 [0,24; 16,48]	2,03 [0,24; 17,01]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,517
Eslicarbazepin									
302 800mg/ 1200mg	2	199	15 (7,5)	100	2 (2)	3,77 [0,88; 16,16]	3,99 [0,9; 17,82]	0,06 [0,01; 0,1]	0,074

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Gabapentin									
Sivenius 900mg/1200mg	2	25	3 (12)	8	0 (0)	2,33 [0,13; 40,73]	2,64 [0,12; 56,76]	0,12 [-0,08; 0,32]	0,561
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	16 (7,4)	97	5 (5,2)	1,44 [0,54; 3,83]	1,48 [0,53; 4,16]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,46
755 200mg/ 400mg	1,2	322	8 (2,5)	163	2 (1,2)	2,02 [0,43; 9,43]	2,05 [0,43; 9,77]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,369
Lamotrigin									
USL05CTG 300mg	2	71	8 (11,3)	73	7 (9,6)	1,18 [0,45; 3,07]	1,2 [0,41; 3,5]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,742
Perampanel									
3048mg/12mg	1,2	267	11 (4,1)	121	3 (2,5)	1,66 [0,47; 5,85]	1,69 [0,46; 6,17]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,429
3058mg/12mg	2	250	8 (3,2)	136	2 (1,5)	2,18 [0,47; 10,1]	2,21 [0,46; 10,58]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,321
3064mg/8mg	2	341	6 (1,8)	185	1 (0,5)	3,26 [0,39; 26,83]	3,3 [0,39; 27,58]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,273

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-112: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Verstopfung“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	13 (5,9)	108	1 (0,9)	6,35 [0,84; 47,93]	6,69 [0,86; 51,81]	0,05 [0,01; 0,09]	0,073
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	5 (3,5)	140	5 (3,6)	0,99 [0,29; 3,35]	0,99 [0,28; 3,51]	0 [-0,04; 0,04]	0,991
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	13 (8,6)	140	5 (3,6)	2,39 [0,88; 6,55]	2,53 [0,88; 7,28]	0,05 [0; 0,1]	0,089

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-113: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Prellung“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	6 (2,7)	108	4 (3,7)	0,73 [0,21; 2,54]	0,73 [0,2; 2,63]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,625

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Levetiracetam									
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	8 (3,8)	70	2 (2,9)	1,33 [0,29; 6,13]	1,35 [0,28; 6,5]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,712

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-114: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Depressionen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	3 (1,4)	108	2 (1,9)	0,73 [0,12; 4,32]	0,73 [0,12; 4,43]	0 [-0,03; 0,02]	0,732
Levetiracetam									
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	8 (3,8)	112	3 (2,7)	1,41 [0,38; 5,21]	1,42 [0,37; 5,48]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,607

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-115: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Diarrhoe“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	6 (2,7)	108	1 (0,9)	2,93 [0,36; 24,05]	2,99 [0,35; 25,12]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,316
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	14 (7)	95	10 (10,5)	0,67 [0,31; 1,45]	0,64 [0,27; 1,51]	-0,03 [-0,11; 0,04]	0,307
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	3 (1,4)	70	3 (4,3)	0,33 [0,07; 1,61]	0,32 [0,06; 1,64]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,172

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-116: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Diplopie“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	28 (12,7)	108	2 (1,9)	6,84 [1,66; 28,19]	7,69 [1,8; 32,91]	0,11 [0,06; 0,16]	0,008
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	5 (1,5)	108	2 (1,9)	0,84 [0,16; 4,25]	0,83 [0,16; 4,36]	0 [-0,03; 0,03]	0,829

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	36 (8,5)	224	4 (1,8)	4,73 [1,71; 13,13]	5,08 [1,78; 14,45]	0,07 [0,04; 0,1]	0,003
302 800mg/ 1200mg	2	199	25 (12,6)	100	4 (4)	3,14 [1,12; 8,78]	3,45 [1,17; 10,2]	0,09 [0,03; 0,15]	0,029
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	6 (4,7)	82	3 (3,7)	1,29 [0,33; 5,02]	1,31 [0,32; 5,37]	0,01 [-0,04; 0,07]	0,712
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	12 (8,3)	95	4 (4,2)	1,97 [0,65; 5,91]	2,05 [0,64; 6,56]	0,04 [-0,02; 0,1]	0,229
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	16 (7,4)	97	2 (2,1)	3,61 [0,85; 15,39]	3,82 [0,86; 16,95]	0,05 [0,01; 0,1]	0,083
755 200mg/ 400mg	1,2	322	29 (9)	163	2 (1,2)	7,34 [1,77; 30,38]	7,97 [1,88; 33,82]	0,08 [0,04; 0,11]	0,006
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	16 (11,3)	140	2 (1,4)	7,94 [1,86; 33,91]	8,83 [1,99; 39,18]	0,1 [0,04; 0,16]	0,005
USL05CTG 300mg	2	71	17 (23,9)	73	6 (8,2)	2,91 [1,22; 6,96]	3,52 [1,3; 9,53]	0,16 [0,04; 0,27]	0,016
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	145 (27,9)	173	8 (4,6)	6,04 [3,03; 12,05]	8 [3,83; 16,68]	0,23 [0,18; 0,28]	<0,001

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	28 (11,4)	121	5 (4,1)	2,75 [1,09; 6,96]	2,98 [1,12; 7,92]	0,07 [0,02; 0,13]	0,032
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	4 (1,5)	121	1 (0,8)	1,81 [0,2; 16,05]	1,83 [0,2; 16,5]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,593
305 8mg/12mg	2	250	8 (3,2)	136	1 (0,7)	4,35 [0,55; 34,43]	4,46 [0,55; 36,06]	0,02 [0; 0,05]	0,163
306 4mg/8mg	2	341	4 (1,2)	185	2 (1,1)	1,09 [0,2; 5,87]	1,09 [0,2; 5,99]	0 [-0,02; 0,02]	0,924
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	9 (5,9)	140	2 (1,4)	4,14 [0,91; 18,85]	4,34 [0,92; 20,46]	0,04 [0; 0,09]	0,066
1008-157 150-600mg	2	131	8 (6,1)	73	1 (1,4)	4,46 [0,57; 34,94]	4,68 [0,57; 38,21]	0,05 [0; 0,1]	0,155
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	31 (34,4)	45	4 (8,9)	3,87 [1,46; 10,3]	5,39 [1,77; 16,42]	0,26 [0,13; 0,38]	0,007

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-117: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Schwindel“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	59 (26,7)	108	15 (13,9)	1,92 [1,15; 3,23]	2,26 [1,21; 4,2]	0,13 [0,04; 0,22]	0,013
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	28 (8,7)	108	7 (6,5)	1,34 [0,6; 2,97]	1,37 [0,58; 3,23]	0,02 [-0,03; 0,08]	0,476
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	89 (20,9)	224	19 (8,5)	2,46 [1,54; 3,93]	2,85 [1,69; 4,82]	0,12 [0,07; 0,18]	<0,001
302 800mg/ 1200mg	2	199	73 (36,7)	100	10 (10)	3,67 [1,98; 6,79]	5,21 [2,55; 10,65]	0,27 [0,18; 0,36]	<0,001
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	24 (18,9)	82	4 (4,9)	3,87 [1,39; 10,76]	4,54 [1,51; 13,63]	0,14 [0,06; 0,22]	0,009
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	33 (22,8)	95	9 (9,5)	2,4 [1,2; 4,79]	2,82 [1,28; 6,2]	0,13 [0,04; 0,22]	0,013
Sivenius 900mg/1200mg	2	25	2 (8)	8	0 (0)	1,67 [0,09; 31,38]	1,81 [0,08; 41,62]	0,08 [-0,11; 0,27]	0,733
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	54 (25,1)	97	10 (10,3)	2,44 [1,3; 4,58]	2,92 [1,42; 6,02]	0,15 [0,06; 0,23]	0,006
755 200mg/ 400mg	1,2	322	42 (13)	163	8 (4,9)	2,66 [1,28; 5,53]	2,91 [1,33; 6,35]	0,08 [0,03; 0,13]	0,009

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	23 (16,3)	140	13 (9,3)	1,76 [0,93; 3,33]	1,9 [0,92; 3,93]	0,07 [-0,01; 0,15]	0,084
USL05CTG 300mg	2	71	22 (31)	73	20 (27,4)	1,13 [0,68; 1,88]	1,19 [0,58; 2,44]	0,04 [-0,11; 0,18]	0,636
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	37 (18,6)	95	7 (7,4)	2,52 [1,17; 5,45]	2,87 [1,23; 6,71]	0,11 [0,04; 0,19]	0,018
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	9 (4,3)	70	3 (4,3)	1 [0,28; 3,59]	1 [0,26; 3,8]	0 [-0,05; 0,05]	1
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	12 (5,7)	112	4 (3,6)	1,58 [0,52; 4,8]	1,62 [0,51; 5,14]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,415
Xiao 1000-3000mg	2	28	3 (10,7)	28	0 (0)	7 [0,38; 129,44]	7,82 [0,39; 158,87]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,191
N01102 3000mg	2	103	8 (7,8)	103	14 (13,6)	0,57 [0,25; 1,3]	0,54 [0,21; 1,34]	-0,06 [-0,14; 0,03]	0,183
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	172 (33,1)	173	22 (12,7)	2,61 [1,73; 3,92]	3,4 [2,1; 5,52]	0,2 [0,14; 0,27]	<0,001
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	74 (30,1)	121	18 (14,9)	2,02 [1,27; 3,23]	2,46 [1,39; 4,35]	0,15 [0,07; 0,24]	0,003
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	101 (37,8)	121	12 (9,9)	3,81 [2,18; 6,67]	5,53 [2,9; 10,54]	0,28 [0,2; 0,36]	<0,001
305 8mg/12mg	2	250	100 (40)	136	10 (7,4)	5,44 [2,94; 10,07]	8,4 [4,21; 16,78]	0,33 [0,25; 0,4]	<0,001
306 4mg/8mg	2	341	73 (21,4)	185	18 (9,7)	2,2 [1,36; 3,57]	2,53 [1,46; 4,38]	0,12 [0,06; 0,18]	0,001

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	166 (31,3)	176	10 (5,7)	5,5 [2,97; 10,18]	7,55 [3,89; 14,67]	0,26 [0,2; 0,31]	<0,001
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	38 (25)	140	13 (9,3)	2,69 [1,5; 4,84]	3,26 [1,65; 6,42]	0,16 [0,07; 0,24]	0,001
1008-157 150-600mg	2	131	32 (24,4)	73	6 (8,2)	2,97 [1,3; 6,77]	3,61 [1,43; 9,11]	0,16 [0,07; 0,26]	0,01
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	69 (76,7)	45	29 (64,4)	1,19 [0,93; 1,52]	1,81 [0,83; 3,96]	0,12 [-0,04; 0,29]	0,165

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-118: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Stürze“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	8 (3,6)	108	6 (5,6)	0,65 [0,23; 1,83]	0,64 [0,22; 1,89]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,416
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	30 (11,2)	121	8 (6,6)	1,7 [0,8; 3,6]	1,79 [0,79; 4,02]	0,05 [-0,01; 0,1]	0,166
305 8mg/12mg	2	250	15 (6)	136	4 (2,9)	2,04 [0,69; 6,03]	2,11 [0,68; 6,48]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,197

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
306 4mg/8mg	2	341	6 (1,8)	185	3 (1,6)	1,09 [0,27; 4,29]	1,09 [0,27; 4,4]	0 [-0,02; 0,02]	0,907

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-119: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Fatigue“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	46 (20,8)	108	9 (8,3)	2,5 [1,27; 4,91]	2,89 [1,36; 6,16]	0,12 [0,05; 0,2]	0,008
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	27 (8,4)	108	4 (3,7)	2,26 [0,81; 6,3]	2,37 [0,81; 6,94]	0,05 [0; 0,09]	0,12
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	19 (4,5)	224	6 (2,7)	1,67 [0,67; 4,11]	1,7 [0,67; 4,31]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,269
302 800mg/ 1200mg	2	199	12 (6)	100	5 (5)	1,21 [0,44; 3,33]	1,22 [0,42; 3,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,718
Gabapentin									
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	17 (11,7)	95	7 (7,4)	1,59 [0,69; 3,69]	1,67 [0,66; 4,19]	0,04 [-0,03; 0,12]	0,279

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	24 (11,2)	97	5 (5,2)	2,17 [0,85; 5,51]	2,31 [0,85; 6,25]	0,06 [0; 0,12]	0,105
755 200mg/ 400mg	1,2	322	18 (5,6)	163	6 (3,7)	1,52 [0,61; 3,75]	1,55 [0,6; 3,98]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,365
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	72 (13,9)	173	12 (6,9)	2 [1,11; 3,6]	2,16 [1,14; 4,09]	0,07 [0,02; 0,12]	0,021
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	11 (4,5)	121	1 (0,8)	5,41 [0,71; 41,42]	5,62 [0,72; 44,02]	0,04 [0,01; 0,07]	0,104
Perampanel									
305 8mg/12mg	2	250	37 (14,8)	136	11 (8,1)	1,83 [0,96; 3,47]	1,97 [0,97; 4,01]	0,07 [0; 0,13]	0,064
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	19 (3,6)	176	5 (2,8)	1,26 [0,48; 3,32]	1,27 [0,47; 3,45]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,641
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	18 (20)	45	11 (24,4)	0,82 [0,42; 1,58]	0,77 [0,33; 1,81]	-0,04 [-0,19; 0,11]	0,551

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-120: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Gangstörungen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	15 (6,8)	108	3 (2,8)	2,44 [0,72; 8,26]	2,55 [0,72; 9]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,151
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	52 (10)	173	2 (1,2)	8,67 [2,13; 35,21]	9,52 [2,29; 39,51]	0,09 [0,06; 0,12]	0,003
Perampanel									
306 4mg/8mg	2	341	11 (3,2)	185	2 (1,1)	2,98 [0,67; 13,32]	3,05 [0,67; 13,91]	0,02 [0; 0,05]	0,152
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	15 (2,8)	176	3 (1,7)	1,66 [0,49; 5,66]	1,68 [0,48; 5,86]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,42

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-121: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Kopfschmerzen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	24 (10,9)	108	6 (5,6)	1,95 [0,82; 4,64]	2,07 [0,82; 5,23]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,129

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	44 (13,6)	108	20 (18,5)	0,74 [0,45; 1,19]	0,69 [0,39; 1,24]	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,211
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	43 (10,1)	224	17 (7,6)	1,33 [0,78; 2,28]	1,37 [0,76; 2,46]	0,03 [-0,02; 0,07]	0,299
302 800mg/ 1200mg	2	199	34 (17,1)	100	9 (9)	1,9 [0,95; 3,8]	2,08 [0,96; 4,54]	0,08 [0; 0,16]	0,07
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	8 (6,3)	82	4 (4,9)	1,29 [0,4; 4,15]	1,31 [0,38; 4,5]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,668
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	19 (13,1)	95	12 (12,6)	1,04 [0,53; 2,04]	1,04 [0,48; 2,26]	0 [-0,08; 0,09]	0,915
Sivenius 900mg/1200mg	2	25	1 (4)	8	1 (12,5)	0,32 [0,02; 4,55]	0,29 [0,02; 5,28]	-0,09 [-0,33; 0,16]	0,4
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	38 (17,7)	97	9 (9,3)	1,9 [0,96; 3,78]	2,1 [0,97; 4,53]	0,08 [0,01; 0,16]	0,066
755 200mg/ 400mg	1,2	322	31 (9,6)	163	12 (7,4)	1,31 [0,69; 2,48]	1,34 [0,67; 2,69]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,411
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	32 (22,7)	140	28 (20)	1,13 [0,72; 1,78]	1,17 [0,66; 2,08]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,582
USL05CTG 300mg	2	71	23 (32,4)	73	19 (26)	1,24 [0,75; 2,08]	1,36 [0,66; 2,8]	0,06 [-0,08; 0,21]	0,402

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	42 (21,1)	95	19 (20)	1,06 [0,65; 1,71]	1,07 [0,58; 1,96]	0,01 [-0,09; 0,11]	0,827
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	6 (2,9)	70	9 (12,9)	0,22 [0,08; 0,6]	0,2 [0,07; 0,58]	-0,1 [-0,18; -0,02]	0,003
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	31 (14,6)	112	10 (8,9)	1,64 [0,83; 3,22]	1,75 [0,82; 3,71]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,152
N01102 3000mg	2	103	4 (3,9)	103	9 (8,7)	0,44 [0,14; 1,4]	0,42 [0,13; 1,42]	-0,05 [-0,11; 0,02]	0,165
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	142 (27,4)	173	41 (23,7)	1,15 [0,85; 1,56]	1,21 [0,81; 1,81]	0,04 [-0,04; 0,11]	0,351
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	29 (11,8)	121	9 (7,4)	1,58 [0,77; 3,24]	1,66 [0,76; 3,63]	0,04 [-0,02; 0,11]	0,207
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	38 (14,2)	121	16 (13,2)	1,08 [0,63; 1,85]	1,09 [0,58; 2,04]	0,01 [-0,06; 0,08]	0,791
305 8mg/12mg	2	250	27 (10,8)	136	18 (13,2)	0,82 [0,47; 1,43]	0,79 [0,42; 1,5]	-0,02 [-0,09; 0,04]	0,476
306 4mg/8mg	2	341	37 (10,9)	185	16 (8,6)	1,25 [0,72; 2,19]	1,29 [0,69; 2,38]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,426
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	35 (6,6)	176	13 (7,4)	0,89 [0,48; 1,65]	0,88 [0,46; 1,71]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,716
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	18 (11,8)	140	28 (20)	0,59 [0,34; 1,02]	0,54 [0,28; 1,02]	-0,08 [-0,17; 0]	0,06
1008-157 150-600mg	2	131	18 (13,7)	73	8 (11)	1,25 [0,57; 2,74]	1,29 [0,53; 3,14]	0,03 [-0,06; 0,12]	0,571

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	60 (66,7)	45	29 (64,4)	1,03 [0,8; 1,34]	1,1 [0,52; 2,34]	0,02 [-0,15; 0,19]	0,8

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-122: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Insomnie“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	4 (1,8)	108	2 (1,9)	0,98 [0,18; 5,25]	0,98 [0,18; 5,42]	0 [-0,03; 0,03]	0,979
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	5 (3,5)	140	4 (2,9)	1,24 [0,34; 4,53]	1,25 [0,33; 4,76]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,743
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	7 (4,6)	140	4 (2,9)	1,61 [0,48; 5,39]	1,64 [0,47; 5,73]	0,02 [-0,03; 0,06]	0,438

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-123: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Irritabilität“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg		221	3 (1,4)	108	0 (0)	3,43 [0,18; 65,79]	3,48 [0,18; 67,9]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,414
Perampanel									
304 8mg/12mg		267	29 (10,9)	121	6 (5)	2,19 [0,93; 5,14]	2,34 [0,94; 5,78]	0,06 [0,01; 0,11]	0,071
335 4mg/8mg/ 12mg		531	27 (5,1)	176	1 (0,6)	8,95 [1,22; 65,38]	9,37 [1,26; 69,5]	0,05 [0,02; 0,07]	0,031

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-124: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Malaise“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	0 (0)	108	2 (1,9)	0,1 [0; 2,02]	0,1 [0; 2,02]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,133
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	1 (0,8)	82	3 (3,7)	0,22 [0,02; 2,03]	0,21 [0,02; 2,04]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,18

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-125: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Nasopharyngitis“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	7 (3,2)	108	5 (4,6)	0,68 [0,22; 2,11]	0,67 [0,21; 2,17]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,508
Lacosamid									
755 200mg/ 400mg	1,2	322	18 (5,6)	163	6 (3,7)	1,52 [0,61; 3,75]	1,55 [0,6; 3,98]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,365
Levetiracetam									
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	39 (18,6)	70	8 (11,4)	1,63 [0,8; 3,31]	1,77 [0,78; 3,99]	0,07 [-0,02; 0,16]	0,181
Perampanel									
306 4mg/8mg	2	341	12 (3,5)	185	3 (1,6)	2,17 [0,62; 7,59]	2,21 [0,62; 7,94]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,225
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	70 (13,2)	176	26 (14,8)	0,89 [0,59; 1,35]	0,88 [0,54; 1,42]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,592

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-126: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Übelkeit“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	11 (5)	108	1 (0,9)	5,38 [0,7; 41,1]	5,6 [0,71; 43,99]	0,04 [0,01; 0,07]	0,105
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	18 (5,6)	108	9 (8,3)	0,67 [0,31; 1,44]	0,65 [0,28; 1,49]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,306
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	48 (11,3)	224	11 (4,9)	2,29 [1,22; 4,33]	2,46 [1,25; 4,84]	0,06 [0,02; 0,1]	0,01
302 800mg/ 1200mg	2	199	27 (13,6)	100	4 (4)	3,39 [1,22; 9,43]	3,77 [1,28; 11,09]	0,1 [0,03; 0,16]	0,019
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	4 (3,1)	82	1 (1,2)	2,58 [0,29; 22,7]	2,63 [0,29; 23,99]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,392
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	27 (12,6)	97	9 (9,3)	1,35 [0,66; 2,77]	1,4 [0,63; 3,11]	0,03 [-0,04; 0,11]	0,407

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
755 200mg/ 400mg	1,2	322	22 (6,8)	163	2 (1,2)	5,57 [1,33; 23,39]	5,9 [1,37; 25,42]	0,06 [0,02; 0,09]	0,019
Lamotrigin									
USL05CTG 300mg	2	71	13 (18,3)	73	8 (11)	1,67 [0,74; 3,79]	1,82 [0,7; 4,71]	0,07 [-0,04; 0,19]	0,219
Levetiracetam									
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	9 (4,2)	112	5 (4,5)	0,95 [0,33; 2,77]	0,95 [0,31; 2,9]	0 [-0,05; 0,04]	0,927
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	117 (22,5)	173	14 (8,1)	2,79 [1,64; 4,72]	3,31 [1,84; 5,93]	0,14 [0,09; 0,2]	<0,001
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	29 (11,8)	121	14 (11,6)	1,02 [0,56; 1,86]	1,02 [0,52; 2,01]	0 [-0,07; 0,07]	0,951
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	17 (6,4)	121	8 (6,6)	0,96 [0,43; 2,17]	0,96 [0,4; 2,29]	0 [-0,06; 0,05]	0,928
305 8mg/12mg	2	250	23 (9,2)	136	5 (3,7)	2,5 [0,97; 6,43]	2,65 [0,99; 7,15]	0,06 [0,01; 0,1]	0,057
306 4mg/8mg	2	341	10 (2,9)	185	7 (3,8)	0,78 [0,3; 2]	0,77 [0,29; 2,05]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,599
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	18 (3,4)	176	6 (3,4)	0,99 [0,4; 2,47]	0,99 [0,39; 2,55]	0 [-0,03; 0,03]	0,99

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-127: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Nystagmus“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	11 (5)	108	1 (0,9)	5,38 [0,7; 41,1]	5,6 [0,71; 43,99]	0,04 [0,01; 0,07]	0,105
Gabapentin									
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	24 (16,6)	95	13 (13,7)	1,21 [0,65; 2,26]	1,25 [0,6; 2,6]	0,03 [-0,06; 0,12]	0,55
Sivenius 900mg/1200mg	2	25	2 (8)	8	0 (0)	1,67 [0,09; 31,38]	1,81 [0,08; 41,62]	0,08 [-0,11; 0,27]	0,733
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	8 (3,7)	97	5 (5,2)	0,72 [0,24; 2,15]	0,71 [0,23; 2,23]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,558
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	88 (17)	173	7 (4)	4,19 [1,98; 8,87]	4,84 [2,2; 10,67]	0,13 [0,09; 0,17]	<0,001
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	38 (42,2)	45	18 (40)	1,06 [0,69; 1,63]	1,1 [0,53; 2,27]	0,02 [-0,15; 0,2]	0,806

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-128: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Parästhesie“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	1 (0,9)	0,49 [0,03; 7,74]	0,49 [0,03; 7,85]	0 [-0,02; 0,02]	0,611
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	38 (42,2)	45	2 (4,4)	9,5 [2,4; 37,62]	15,71 [3,58; 68,89]	0,38 [0,26; 0,5]	0,001

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-129: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Pharyngitis“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	2 (0,9)	108	0 (0)	2,45 [0,12; 50,57]	2,47 [0,12; 51,93]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,562
Levetiracetam									
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	13 (6,1)	112	5 (4,5)	1,37 [0,5; 3,76]	1,4 [0,49; 4,03]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,536

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-130: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Hautausschlag“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	3 (1,4)	108	0 (0)	3,43 [0,18; 65,79]	3,48 [0,18; 67,9]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,414
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	6 (4,3)	140	4 (2,9)	1,49 [0,43; 5,16]	1,51 [0,42; 5,48]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,53
USL05CTG 300mg	2	71	12 (16,9)	73	7 (9,6)	1,76 [0,74; 4,22]	1,92 [0,71; 5,19]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,203
Levetiracetam									
Xiao 1000-3000mg	2	28	2 (7,1)	28	0 (0)	5 [0,25; 99,59]	5,38 [0,25; 117,25]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,292
Perampanel									
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	13 (2,4)	176	2 (1,1)	2,15 [0,49; 9,45]	2,18 [0,49; 9,77]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,309
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	3 (2)	140	4 (2,9)	0,69 [0,16; 3,03]	0,68 [0,15; 3,11]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,624

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-131: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Atemwegsinfektionen“

Studie(n):	Studienpool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	0 (0)	1,47 [0,06; 35,78]	1,48 [0,06; 36,54]	0 [-0,01; 0,02]	0,813
Perampanel									
306 4mg/8mg	2	341	9 (2,6)	185	5 (2,7)	0,98 [0,33; 2,87]	0,98 [0,32; 2,96]	0 [-0,03; 0,03]	0,966
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	33 (6,2)	176	8 (4,5)	1,37 [0,64; 2,9]	1,39 [0,63; 3,07]	0,02 [-0,02; 0,05]	0,416

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-132: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Rhinitis“

Studie(n):	Studienpool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	1 (0,9)	0,49 [0,03; 7,74]	0,49 [0,03; 7,85]	0 [-0,02; 0,02]	0,611

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Gabapentin									
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	17 (11,7)	95	10 (10,5)	1,11 [0,53; 2,33]	1,13 [0,49; 2,58]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,774
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	20 (10,1)	95	8 (8,4)	1,19 [0,55; 2,61]	1,22 [0,51; 2,87]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,658

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-133: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Somnolenz“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	64 (29)	108	9 (8,3)	3,48 [1,8; 6,71]	4,48 [2,14; 9,41]	0,21 [0,13; 0,29]	<0,001
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	36 (11,1)	108	5 (4,6)	2,41 [0,97; 5,98]	2,58 [0,99; 6,76]	0,07 [0,01; 0,12]	0,058
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	52 (12,2)	224	12 (5,4)	2,28 [1,24; 4,18]	2,46 [1,28; 4,7]	0,07 [0,03; 0,11]	0,008

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
302 800mg/ 1200mg	2	199	38 (19,1)	100	17 (17)	1,12 [0,67; 1,89]	1,15 [0,61; 2,16]	0,02 [-0,07; 0,11]	0,661
Gabapentin									
Yamauchi 1200mg/ 1800mg	1,2	127	62 (48,8)	82	17 (20,7)	2,35 [1,49; 3,73]	3,65 [1,93; 6,9]	0,28 [0,16; 0,4]	<0,001
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	43 (29,7)	95	12 (12,6)	2,35 [1,31; 4,22]	2,92 [1,44; 5,89]	0,17 [0,07; 0,27]	0,004
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	21 (9,8)	97	6 (6,2)	1,58 [0,66; 3,79]	1,64 [0,64; 4,21]	0,04 [-0,03; 0,1]	0,306
755 200mg/ 400mg	1,2	322	13 (4)	163	6 (3,7)	1,1 [0,42; 2,83]	1,1 [0,41; 2,95]	0 [-0,03; 0,04]	0,849
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	15 (10,6)	140	15 (10,7)	0,99 [0,5; 1,95]	0,99 [0,47; 2,12]	0 [-0,07; 0,07]	0,984
USL05CTG 300mg	2	71	15 (21,1)	73	5 (6,8)	3,08 [1,18; 8,04]	3,64 [1,25; 10,64]	0,14 [0,03; 0,25]	0,021
Levetiracetam									
N132 1000mg/ 3000mg	1,2	199	39 (19,6)	95	13 (13,7)	1,43 [0,8; 2,55]	1,54 [0,78; 3,04]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,223
N01221 1000mg/ 2000mg/ 3000mg	1,2	210	31 (14,8)	70	5 (7,1)	2,07 [0,84; 5,11]	2,25 [0,84; 6,04]	0,08 [0; 0,15]	0,116
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	22 (10,4)	112	5 (4,5)	2,32 [0,9; 5,97]	2,48 [0,91; 6,73]	0,06 [0; 0,12]	0,08

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Xiao 1000-3000mg	2	28	3 (10,7)	28	5 (17,9)	0,6 [0,16; 2,27]	0,55 [0,12; 2,57]	-0,07 [-0,25; 0,11]	0,452
N01102 3000mg	2	103	18 (17,5)	103	18 (17,5)	1 [0,55; 1,81]	1 [0,49; 2,05]	0 [-0,1; 0,1]	1
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	137 (26,4)	173	20 (11,6)	2,28 [1,48; 3,53]	2,74 [1,66; 4,55]	0,15 [0,09; 0,21]	<0,001
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	31 (12,6)	121	11 (9,1)	1,39 [0,72; 2,66]	1,44 [0,7; 2,98]	0,04 [-0,03; 0,1]	0,327
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	47 (17,6)	121	16 (13,2)	1,33 [0,79; 2,25]	1,4 [0,76; 2,59]	0,04 [-0,03; 0,12]	0,286
305 8mg/12mg	2	250	38 (15,2)	136	4 (2,9)	5,17 [1,88; 14,17]	5,92 [2,06; 16,95]	0,12 [0,07; 0,18]	0,001
306 4mg/8mg	2	341	43 (12,6)	185	12 (6,5)	1,94 [1,05; 3,59]	2,08 [1,07; 4,05]	0,06 [0,01; 0,11]	0,034
335 4mg/8mg/ 12mg	1,2	531	91 (17,1)	176	23 (13,1)	1,31 [0,86; 2]	1,38 [0,84; 2,25]	0,04 [-0,02; 0,1]	0,211
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	30 (19,7)	140	15 (10,7)	1,84 [1,04; 3,28]	2,05 [1,05; 4]	0,09 [0,01; 0,17]	0,038
1008-157 150-600mg	2	131	25 (19,1)	73	6 (8,2)	2,32 [1; 5,4]	2,63 [1,03; 6,76]	0,11 [0,02; 0,2]	0,05
Topiramat									
Faught 200mg/ 400mg	2	90	56 (62,2)	45	9 (20)	3,11 [1,7; 5,7]	6,59 [2,83; 15,35]	0,42 [0,27; 0,58]	<0,001

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-134: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Suizidales Verhalten und Gedanken“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	0 (0)	1,47 [0,06; 35,78]	1,48 [0,06; 36,54]	0 [-0,01; 0,02]	0,813
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	1 (0,4)	121	1 (0,8)	0,45 [0,03; 7,19]	0,45 [0,03; 7,27]	0 [-0,02; 0,01]	0,575
305 8mg/12mg	2	250	0 (0)	136	1 (0,7)	0,18 [0,01; 4,43]	0,18 [0,01; 4,46]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,295
306 4mg/8mg	2	341	0 (0)	185	0 (0)	n.v. [n.v.; n.v.]	n.v. [n.v.; n.v.]	0 [-0,01; 0,01]	n.v.

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-135: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Tremor“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	0 (0)	1,47 [0,06; 35,78]	1,48 [0,06; 36,54]	0 [-0,01; 0,02]	0,813

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Gabapentin									
The US Gabapentin Study Group 1200mg/ 1800mg	2	145	21 (14,5)	95	9 (9,5)	1,53 [0,73; 3,19]	1,62 [0,71; 3,7]	0,05 [-0,03; 0,13]	0,259
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	5 (3,5)	140	4 (2,9)	1,24 [0,34; 4,53]	1,25 [0,33; 4,76]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,743
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	45 (8,7)	173	7 (4)	2,14 [0,98; 4,66]	2,25 [1; 5,09]	0,05 [0,01; 0,08]	0,055
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	11 (7,2)	140	4 (2,9)	2,53 [0,83; 7,77]	2,65 [0,82; 8,53]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,104

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-136: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Harnwegsinfektionen“

Studie(n):	Studienpool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	3 (1,4)	108	1 (0,9)	1,47 [0,15; 13,93]	1,47 [0,15; 14,32]	0 [-0,02; 0,03]	0,739
Levetiracetam									
Shorvon 1000mg/ 2000mg	1,2	212	2 (0,9)	112	6 (5,4)	0,18 [0,04; 0,86]	0,17 [0,03; 0,85]	-0,04 [-0,09; 0]	0,032

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-137: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Vertigo“

Studie(n):	Studienpool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	9 (4,1)	108	3 (2,8)	1,47 [0,41; 5,31]	1,49 [0,39; 5,6]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,56
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	7 (2,2)	108	3 (2,8)	0,78 [0,21; 2,96]	0,78 [0,2; 3,05]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,716
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	21 (4,9)	224	1 (0,4)	11,04 [1,5; 81,56]	11,56 [1,55; 86,53]	0,04 [0,02; 0,07]	0,019

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	6 (2,8)	97	0 (0)	5,88 [0,33; 103,37]	6,05 [0,34; 108,48]	0,03 [0; 0,05]	0,226
755 200mg/ 400mg	1,2	322	21 (6,5)	163	3 (1,8)	3,54 [1,07; 11,71]	3,72 [1,09; 12,66]	0,05 [0,01; 0,08]	0,038
Lamotrigin									
A008112 300/ 400mg	1,2	141	15 (10,6)	140	5 (3,6)	2,98 [1,11; 7,97]	3,21 [1,14; 9,1]	0,07 [0,01; 0,13]	0,03
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	55 (10,6)	173	4 (2,3)	4,58 [1,69; 12,46]	5,01 [1,79; 14,03]	0,08 [0,05; 0,12]	0,003
Pregabalin									
A008112 300/600mg	1,2	152	7 (4,6)	140	5 (3,6)	1,29 [0,42; 3,97]	1,3 [0,4; 4,21]	0,01 [-0,03; 0,06]	0,658
1008-157 150-600mg	2	131	14 (10,7)	73	2 (2,7)	3,9 [0,91; 16,69]	4,25 [0,94; 19,24]	0,08 [0,01; 0,14]	0,066

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-138: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Virale Infektionen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	1 (0,5)	108	0 (0)	1,47 [0,06; 35,78]	1,48 [0,06; 36,54]	0 [-0,01; 0,02]	0,813
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	47 (9,1)	173	24 (13,9)	0,65 [0,41; 1,03]	0,62 [0,37; 1,05]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,07

[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar

Tabelle 4-139: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Einzelstudien für den PT „Erbrechen“

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Cenobamat									
C017 200mg/ 400mg	1,2	221	9 (4,1)	108	0 (0)	9,31 [0,55; 158,43]	9,7 [0,56; 168,25]	0,04 [0,01; 0,07]	0,123
Brivaracetam									
1254 20-150mg	1,2	323	9 (2,8)	108	4 (3,7)	0,75 [0,24; 2,39]	0,75 [0,22; 2,47]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,63

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
Eslicarbazepin									
304 800mg/ 1200mg	2	426	29 (6,8)	224	3 (1,3)	5,08 [1,57; 16,5]	5,38 [1,62; 17,87]	0,05 [0,03; 0,08]	0,007
302 800mg/ 1200mg	2	199	23 (11,6)	100	3 (3)	3,85 [1,19; 12,52]	4,23 [1,24; 14,43]	0,09 [0,03; 0,14]	0,025
Lacosamid									
667 200mg/ 400mg	1,2	215	24 (11,2)	97	3 (3,1)	3,61 [1,11; 11,7]	3,94 [1,16; 13,41]	0,08 [0,03; 0,14]	0,032
755 200mg/ 400mg	1,2	322	14 (4,3)	163	3 (1,8)	2,36 [0,69; 8,1]	2,42 [0,69; 8,56]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,172
Lamotrigin									
USL05CTG 300mg	2	71	8 (11,3)	73	3 (4,1)	2,74 [0,76; 9,92]	2,96 [0,75; 11,66]	0,07 [-0,01; 0,16]	0,124
Oxcarbazepin									
OT/PE-1 600mg/ 1200mg/ 2400mg	2	519	124 (23,9)	173	8 (4,6)	5,17 [2,58; 10,34]	6,47 [3,1; 13,54]	0,19 [0,14; 0,24]	<0,001
PROSPER 1 1200mg/ 2400mg	2	246	26 (10,6)	121	11 (9,1)	1,16 [0,59; 2,27]	1,18 [0,56; 2,48]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,66
Perampanel									
304 8mg/12mg	1,2	267	11 (4,1)	121	5 (4,1)	1 [0,35; 2,81]	1 [0,34; 2,93]	0 [-0,04; 0,04]	0,995
305 8mg/12mg	2	250	10 (4)	136	5 (3,7)	1,09 [0,38; 3,12]	1,09 [0,37; 3,26]	0 [-0,04; 0,04]	0,875
306 4mg/8mg	2	341	7 (2,1)	185	5 (2,7)	0,76 [0,24; 2,36]	0,75 [0,24; 2,41]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,634

Studie(n):	Studien-pool	Intervention		Placebo		Intervention [+begleitende Antikonvulsiva] vs. Placebo [+begleitende Antikonvulsiva]			
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert[1]
[1]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar									

Studien des zu bewertenden Arzneimittels Cenobamat und Studien der zVT

In der relevanten Cenobamat-Studie C017 wurden bei Patienten unter Cenobamat am häufigsten UE der folgenden PT beobachtet:

- Somnolenz (29,0 %, Tabelle 4-133)
- Schwindel (26,7 %, Tabelle 4-117)
- Fatigue (20,8 %, Tabelle 4-119)
- Diplopie (12,7 %, Tabelle 4-116)
- Kopfschmerzen (10,9 %, Tabelle 4-121)

Die PT Somnolenz (RR [95 %-KI]: 3,48 [1,80; 6,71]), Schwindel (1,92 [1,15; 3,23]), Fatigue (2,50 [1,27; 4,91]) und Diplopie (6,84 [1,66; 28,19]) traten hierbei signifikant häufiger unter Cenobamat als unter Placebo auf.

Es handelt sich bei diesen PT um unerwünschte Ereignisse, die typischerweise bei der Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten. Dementsprechend waren diese Ereignisse auch in den Studien mit den Wirkstoffen der zVT in vergleichbarer Häufigkeit zu beobachten. Insgesamt wird das Nebenwirkungsprofil von Cenobamat als vergleichbar zu den Wirkstoffen der zVT angesehen.

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

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT zunächst auf die Forest-Plots der Meta-Analyse verzichtet. Sämtliche PT wurden einschließlich Angaben zur Heterogenität der Meta-Analyse zusammengefasst in tabellarischer Form dargestellt. Zusätzlich hierzu wurden die Ergebnisse von PT, bei denen entweder eine signifikante Heterogenität der Meta-Analyse oder ein statistisch signifikanter Unterschied im adjustierten indirekten Vergleich vorlag, im Nachgang an die Tabelle ausführlich beschrieben.

Eine vollständige Darstellung aller Forest-Plots befindet sich in Anhang 4-G.

Hauptanalyse – Studienpool 1

Tabelle 4-140: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Meta-Analyse und des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 1

PT	Studien-pool	Ergebnisse der Meta-Analyse			Ergebnisse des indirekten Vergleichs: Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Spezifiziertes Modell	I^2 [%]	Heterogenitäts-p-Wert[1]	RR [95 % KI]	p-Wert[2]
Abdominale Schmerzen	1	Fixed	39,28	0,193	2,7 [0,1; 70,06]	0,551
Aggressionen	1	Fixed	n.v.	n.v.	0,05 [0; 2,67]	0,140
Asthenie	1	Fixed	22,84	0,274	1,27 [0,24; 6,63]	0,776
Ataxie	1	Random	0	0,496	1,17 [0,14; 9,96]	0,888
Rücken-schmerzen	1	Fixed	n.v.	n.v.	3,24 [0,52; 20,05]	0,207
Verschwom-menes Sehen	1	Fixed	0	0,982	3,84 [0,2; 72,8]	0,369
Verstopfung	1	Fixed	16,27	0,274	3,72 [0,43; 32,23]	0,233

PT	Studien-pool	Ergebnisse der Meta-Analyse			Ergebnisse des indirekten Vergleichs: Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Spezifiziertes Modell	I^2 [%]	Heterogenitäts-p-Wert[1]	RR [95 % KI]	p-Wert[2]
Prellung	1	Fixed	n.v.	n.v.	0,55 [0,08; 3,94]	0,551
Depression	1	Fixed	n.v.	n.v.	0,52 [0,06; 4,71]	0,561
Diarrhoe	1	Fixed	0	0,438	5,01 [0,55; 45,9]	0,154
Diplopie	1	Random	20,44	0,274	2,23 [0,47; 10,59]	0,312
Schwindel	1	Random	33,92	0,127	0,74 [0,41; 1,34]	0,321
Stürze	1	Fixed	n.v.	n.v.	0,38 [0,11; 1,37]	0,141
Fatigue	1	Fixed	0	0,808	1,42 [0,62; 3,24]	0,409
Gangun-sicherheiten	1	Fixed	n.v.	n.v.	1,47 [0,26; 8,31]	0,660
Kopf-schmerzen	1	Random	51,63	0,023	2,00 [0,80; 4,99]	0,138
	1 ohne N01221[3]	Random	23,9	0,223	1,87 [0,77; 4,55]	0,169
Insomnie	1	Fixed	0	0,772	0,68 [0,1; 4,56]	0,694
Irritabilität	1	Fixed	38,49	0,202	1,06 [0,05; 22,6]	0,968
Malaise	1	Fixed	n.v.	n.v.	0,46 [0,01; 19,79]	0,683
Nasopharyn-gitis	1	Fixed	23,47	0,271	0,61 [0,19; 1,96]	0,405
Übelkeit	1	Random	21,51	0,265	4,67 [0,58; 37,37]	0,147
Nystagmus	1	Fixed	n.v.	n.v.	7,45 [0,74; 74,91]	0,088
Pharyngitis	1	Fixed	n.v.	n.v.	1,79 [0,07; 43,43]	0,721

PT	Studien-pool	Ergebnisse der Meta-Analyse			Ergebnisse des indirekten Vergleichs: Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Spezifiziertes Modell	I^2 [%]	Heterogenitäts-p-Wert[1]	RR [95 % KI]	p-Wert[2]
Haut-ausschlag	1	Fixed	0	0,551	2,51 [0,12; 53,32]	0,556
Atemwegs-infektionen	1	Fixed	n.v.	n.v.	1,08 [0,04; 28,63]	0,964
Rhinitis	1	Fixed	n.v.	n.v.	0,41 [0,02; 7,23]	0,542
Somnolenz	1	Random	0	0,569	2,18 [1,10; 4,31]	0,025
Suizid-verhalten und -gedanken	1	Fixed	n.v.	n.v.	3,25 [0,05; 221,66]	0,584
Tremor	1	Fixed	0	0,414	0,78 [0,03; 21,03]	0,880
Harnwegs-infektionen	1	Fixed	n.v.	n.v.	8,33 [0,53; 130,59]	0,131
Vertigo	1	Fixed	11,96	0,337	0,66 [0,16; 2,65]	0,554
Erbrechen	1	Fixed	35,13	0,201	5,49 [0,31; 98,51]	0,248

[1] p-Wert von Cochran's Q

[2] p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

[3] Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Levetiracetam-Studie N01221

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

PT mit statistisch signifikanten Ergebnissen (Heterogenitätstest oder Gruppenvergleich) sind grau hinterlegt.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Im Folgenden wird detailliert auf die Ergebnisse der PT eingegangen, bei denen entweder ein signifikanter Heterogenitätstest oder ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im indirekten Vergleich vorlag:

PT Kopfschmerzen

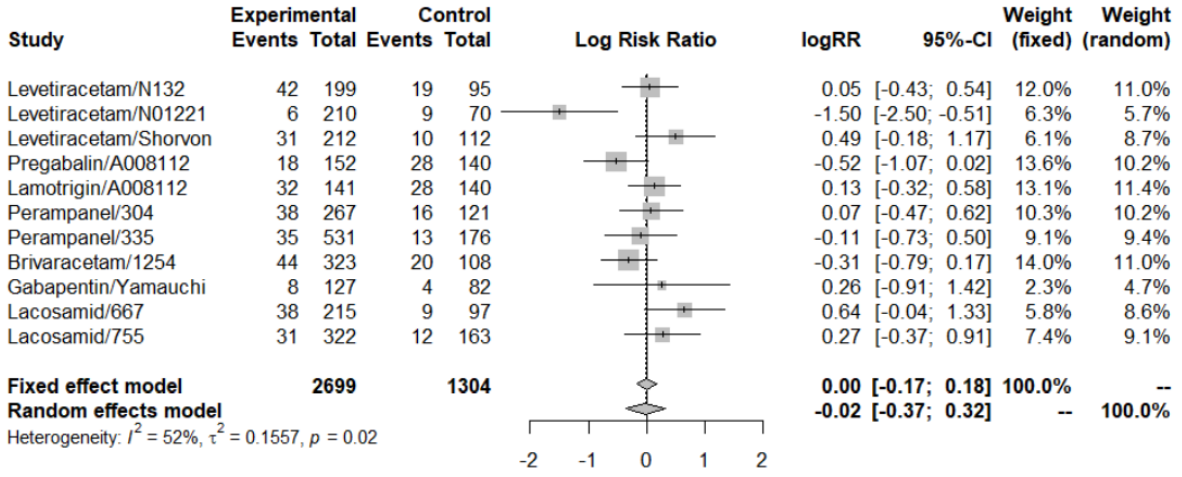


Abbildung 4-53: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des PT „Kopfschmerzen“ für die Studien der zVT – Studienpool 1

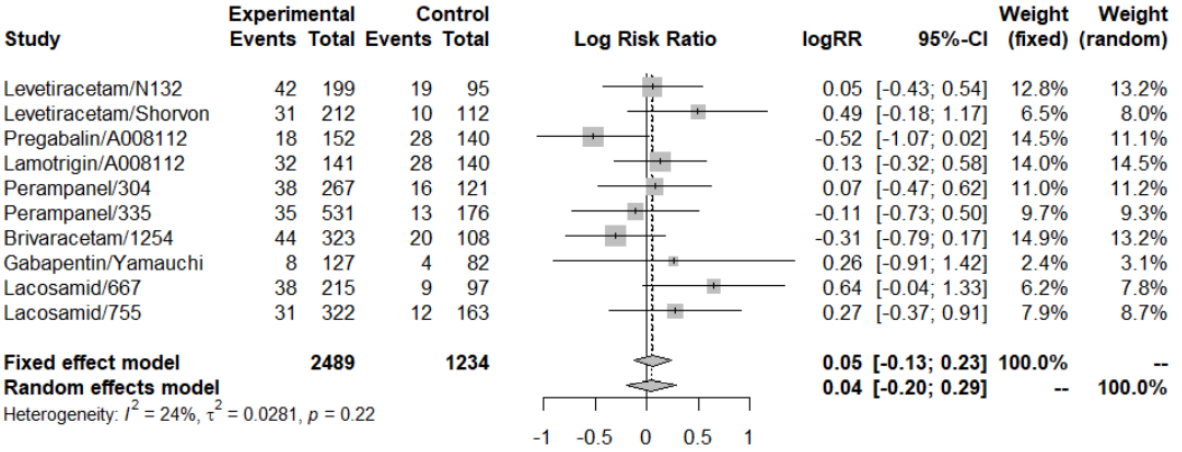


Abbildung 4-54: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des PT „Kopfschmerzen“ für die Studien der zVT – Sensitivitätsanalyse ohne N01221 zur Überprüfung der Heterogenität in Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-53 dargestellt, handelt es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 für den PT Kopfschmerzen um einen heterogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p = 0,02). Der I^2-Wert deutet auf eine substanzielle Heterogenität der Studien hin (I^2 = 52 %).

Augenscheinlich scheint diese Heterogenität insbesondere auf die Levetiracetam-Studie N01221 zurückzuführen zu sein, deren Effektschätzer im Vergleich zu den übrigen Studien wie ein Ausreißer wirkt.

Tatsächlich reduzierte sich die zuvor substanzielle Heterogenität in Studienpool 1 nach Ausschluss der Studie N01221 auf ein geringfügiges Niveau (I^2 = 24 %), der Heterogenitätstest war

nicht mehr signifikant (p > 0,05) (vgl. Abbildung 4-54). Es wird demnach durch den Ausschluss dieser Studie ein homogener Studienpool erreicht.

Auf die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT hat der Ausschluss der Studie N01221 keinen wesentlichen Einfluss. Sowohl in Studienpool 1 (RR [95 %-KI]: 2,00 [0,80; 4,99]) als auch im Studienpool 1 nach Ausschluss von N01221 (1,87 [0,77; 4,55]) war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

PT Somnolenz

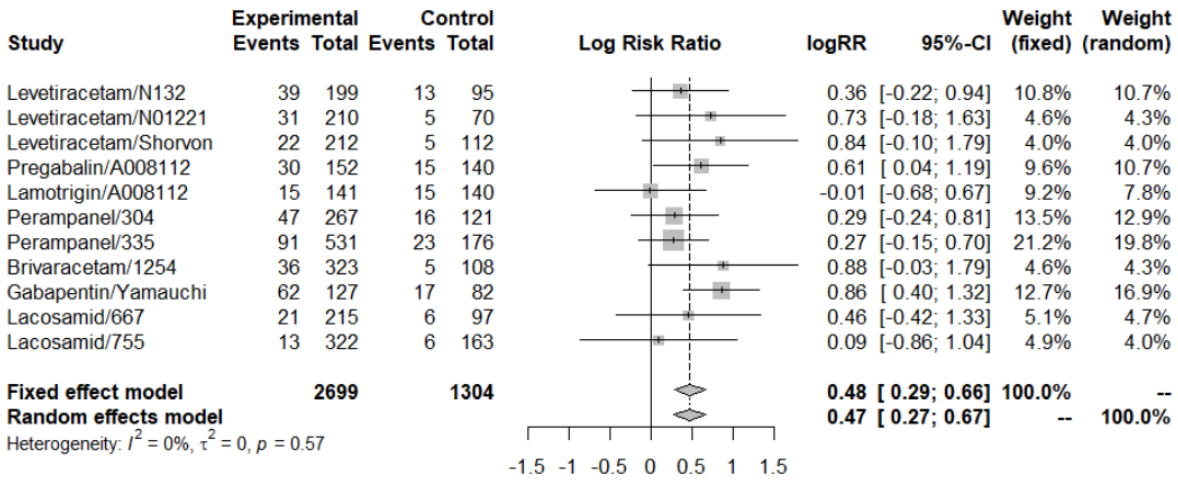


Abbildung 4-55: Indirekter Vergleich – Meta-Analyse des PT „Somnolenz“ für die Studien der zVT – Studienpool 1

Wie in Abbildung 4-55 dargestellt handelte es sich bei den meta-analytisch zusammengefassten Ergebnissen aus den Studien des Studienpools 1 für den PT Somnolenz um einen homogenen Studienpool (Heterogenitätstest: p > 0,05). Die Homogenitätsannahme ist somit erfüllt und die gepoolten Ergebnisse der Meta-Analyse konnten für einen indirekten Vergleich mit der relevanten Cenobamat-Studie C017 verwendet werden.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien aus Studienpool 1 zeigte für diesen PT einen Nachteil für Cenobamat (vgl. Tabelle 4-140). Bezogen auf das relative Risiko ergab sich ein um 118 % erhöhtes Risiko für das Auftreten eines UE des PT Somnolenz (RR [95 %-KI]: 2,18 [1,10; 4,31]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (p = 0,025).

Nebenanalyse – Sensitivitätsanalyse mit Studienpool 2

Tabelle 4-141: Indirekter Vergleich – Ergebnisse der Meta-Analyse und des adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT – Studienpool 2

PT	Studien-pool	Ergebnisse der Meta-Analyse			Ergebnisse des indirekten Vergleichs: Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Spezifiziertes Modell	I^2 [%]	Heterogenitäts-p-Wert[1]	RR [95 % KI]	p-Wert[2]
Abdominale Schmerzen	2	Fixed	72,85	0,011	1,31 [0,05; 33,04]	0,869
Aggressionen	2	Fixed	0	0,566	0,15 [0,01; 3,2]	0,224
Agitation	2	Fixed	n.v.	n.v.	0,21 [0; 15,9]	0,480
Alanin-Aminotrans-ferase (ALT) erhöht	2	Fixed	n.v.	n.v.	4,05 [0,16; 100,24]	0,393
Aspartat-Aminotrans-ferase (AST) erhöht	2	Fixed	n.v.	n.v.	2,95 [0,1; 86,36]	0,531
Asthenie	2	Random	33,03	0,188	1,13 [0,21; 6,02]	0,884
Ataxie	2	Random	1,23	0,435	1,99 [0,25; 15,5]	0,513
Rücken-schmerzen	2	Fixed	n.v.	n.v.	3,24 [0,52; 20,05]	0,207
Gleich-gewichts-störungen	2	Fixed	n.v.	n.v.	10,7 [0,55; 207,92]	0,118
Verschwom-menes Sehen	2	Random	0	0,967	3,6 [0,2; 65,66]	0,388
Verstopfung	2	Fixed	16,27	0,274	3,72 [0,43; 32,23]	0,233
Prellung	2	Fixed	n.v.	n.v.	0,55 [0,08; 3,94]	0,551
Depression	2	Fixed	n.v.	n.v.	0,52 [0,06; 4,71]	0,561

PT	Studien-pool	Ergebnisse der Meta-Analyse			Ergebnisse des indirekten Vergleichs: Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Spezifiziertes Modell	I^2 [%]	Heterogenitäts-p-Wert[1]	RR [95 % KI]	p-Wert[2]
Diarrhoe	2	Fixed	0	0,438	5,01 [0,55; 45,9]	0,154
Diplopie	2	Random	0	0,602	1,99 [0,47; 8,42]	0,348
Schwindel	2	Random	67,56	<0,001	0,85 [0,48; 1,48]	0,560
Stürze	2	Fixed	0	0,775	0,39 [0,12; 1,27]	0,117
Fatigue	2	Random	0	0,682	1,58 [0,77; 3,24]	0,217
Gangun-sicherheiten	2	Fixed	34,4	0,218	0,6 [0,14; 2,53]	0,486
Kopf-schmerzen	2	Random	29,03	0,096	1,83 [0,76; 4,41]	0,177
Insomnie	2	Fixed	0	0,772	0,68 [0,1; 4,56]	0,694
Irritabilität	2	Fixed	38,49	0,202	1,06 [0,05; 22,6]	0,968
Malaise	2	Fixed	n.v.	n.v.	0,46 [0,01; 19,79]	0,683
Nasopharyn-gitis	2	Fixed	18,53	0,298	0,57 [0,18; 1,85]	0,353
Übelkeit	2	Random	46,82	0,027	3,54 [0,45; 27,69]	0,229
Nystagmus	2	Fixed	64,93	0,022	3,29 [0,42; 25,74]	0,257
Parästhesien	2	Fixed	n.v.	n.v.	0,05 [0; 1,13]	0,059
Pharyngitis	2	Fixed	n.v.	n.v.	1,79 [0,07; 43,43]	0,721
Haut-ausschlag	2	Fixed	0	0,734	2,13 [0,11; 43,15]	0,622
Atemwegs-infektionen	2	Fixed	0	0,616	1,2 [0,05; 30,92]	0,914

PT	Studien-pool	Ergebnisse der Meta-Analyse			Ergebnisse des indirekten Vergleichs: Cenobamat [+begleitende Antikonvulsiva] vs. PIT [+begleitende Antikonvulsiva]	
		Spezifiziertes Modell	I^2 [%]	Heterogenitäts-p-Wert[1]	RR [95 % KI]	p-Wert[2]
Rhinitis	2	Fixed	0	0,900	0,42 [0,03; 7,08]	0,551
Somnolenz	2	Random	30,45	0,084	1,98 [1; 3,9]	0,049
Suizid-verhalten und -gedanken	2	Fixed	0	0,671	5 [0,11; 221,61]	0,405
Tremor	2	Fixed	0	0,788	0,8 [0,03; 20,02]	0,890
Harnwegs-infektionen	2	Fixed	n.v.	n.v.	8,33 [0,53; 130,59]	0,131
Vertigo	2	Random	19,63	0,274	0,52 [0,13; 2,09]	0,359
Virale Infektionen	2	Fixed	n.v.	n.v.	2,26 [0,09; 56,79]	0,621
Erbrechen	2	Random	56,77	0,010	4,75 [0,27; 83,76]	0,288

[1]p-Wert von Cochran's Q

[2]p-Wert des Risk Ratios, berechnet mittels Normalverteilungsapproximation auf Basis des logarithmierten Effektschätzers

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der mITT-Population der Studie C017 und vergleichbaren Populationen der Studien der zVT-Wirkstoffe.

PT mit statistisch signifikanten Ergebnissen (Heterogenitätstest oder Gruppenvergleich) sind grau hinterlegt.

KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; n.v.: nicht verfügbar; PIT: patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT mit den Studien waren bezogen auf die Darstellung der UE nach PT im Wesentlichen zwischen Studienpool 1 und Studienpool 2 konsistent.

Im Vergleich zu Studienpool 1 war in Studienpool 2 bei einer größeren Anzahl von PT (Abdominale Schmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Nystagmus, Erbrechen) eine signifikante Heterogenität zu beobachten gewesen. Da Studienpool 2 sowohl die mit C017 vergleichbaren als auch die nur potentiell vergleichbaren Studien umfasst, war mit einer

Heterogenität in diesem Studienpool zu rechnen. Bei der Analyse von Studienpool 2 handelt es sich zudem nur um eine Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus Studienpool 1, die nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Aus diesen beiden Gründen wird auf weitergehende Untersuchungen, mit dem Ziel die Heterogenität zu reduzieren, verzichtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.4 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.***

Es war geplant Subgruppenanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich mit denjenigen Subgruppen durchzuführen, bei denen in den Studien der zVT Informationen zu vergleichbaren Subgruppenschnitten berichtet waren. Dies war in keiner der Studien der Fall, so dass für den indirekten Vergleich keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden konnten.

4.3.2.1.5 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).

Tabelle 4-142. Liste der im indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien

Studie	Studienbericht	Einträge in Studien-register	Publikationen	Sonstige Quellen[1]
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cenobamat				
YKP3089C017 (C017)	Protocol Number YKP3089C017 [99]	Clinicaltrials.gov: NCT01866111 [37] ICTRP WHO: NCT01866111 **[38]** EU CTR: 2013-001858-10 [39]	Krauss et al. 2019 [100]	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Brivaracetam				
1254	-	Clinicaltrials.gov: NCT00504881 [40] ICTRP WHO: EUCTR2006-006346-34-BE [41] EU CTR: 2006-006346-34 [42]	Kwan et al. 2014 [101]	Nutzenbewer-tungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam D-208 [24]
Eslicarbazepin				
302	-	Clinicaltrials.gov: NCT00957047 [45] ICTRP WHO: NCT00957047 [46] EU CTR: 2004-000483-27 [47]	Ben-Menachem et al. 2010 [103]	Nutzenbewer-tungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam D-208 [24]

Studie	Studienbericht	Einträge in Studien-register	Publikationen	Sonstige Quellen[1]
304	-	Clinicaltrials.gov: NCT00988429 [50] ICTRP WHO: EUCTR2008-002455-25-FR [51] EU CTR: 2008-002455-25 [52]	Sperling et al. 2015 [105]	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam D-208 [24]
Gabapentin				
Yamauchi	-	-	Yamauchi et al. 2006 [106]	-
Sivenius	-	-	Sivenius et al. 1991 [107]	-
The UK Gabapentin Study Group	-	-	The UK Gabapentin Study Group 1990 [109]	-
The US Gabapentin Study Group	-	-	The US Gabapentin Study Group 1993 [110]	-
Lacosamid				
0667	-	-	Ben-Menachem et al. 2007 [112]	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam D-208 [24]
0755	-	Clinicaltrials.gov: NCT00220415 [58] ICTRP WHO: EUCTR2004-000290-58-ES [59] EU CTR: 2004-000290-58 [60]	Halasz et al. 2009 [114]	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brivaracetam D-208 [24]
Lamotrigin				
A008112	-	-	Baulac et al. 2010 [115]	-
The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group	-	-	The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group 1993 [120]	-
Levetiracetam				
N01221	-	Clinicaltrials.gov: NCT00280696 [64] ICTRP WHO: NCT00280696 [65] EU CTR: 2014-004333-57 [66]	Inoue et al. 2015 [122]	-

Studie	Studienbericht	Einträge in Studien-register	Publikationen	Sonstige Quellen[1]
N132	-	-	Cerghino et al. 2000 [124]	-
Xiao	-	-	Xiao et al. 2009 [125]	-
Shorvon	-	-	Shorvon et al. 2000 [126]	-
N165	-	Clinicaltrials.gov: NCT00600509 [70] ICTRP WHO: NCT00600509 [71]	UCB Pharma GmbH 2008 [130]	-
N01102	-	Clinicaltrials.gov: NCT00152373 [72] ICTRP WHO: NCT00152373 [73]	Wu et al. 2009 [131]	-
Zhou	-	-	Zhou et al. 2008 [132]	-
Oxcarbazepin				
OT/PE-1	-	-	Barcs et al. 2000 [133]	
PROSPER	-	Clinicaltrials.gov: NCT00772603 [74] ICTRP WHO: NCT00772603 [75]	French et al. 2014 [134]	
Perampanel				
304	-	Clinicaltrials.gov: NCT00699972 [79] ICTRP WHO: NCT00699972 [80] EU CTR: 2007-006191-11 [81]	French et al. 2012 [136]	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel D-106 und D-036 [25, 98]
305	-	Clinicaltrials.gov: NCT00699582 [82] ICTRP WHO: EUCTR2007-006168-31-AT [83] EU CTR: 2007-006168-31 [84]	French et al. 2013 [137]	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel D-106 und D-036 [25, 98]

Studie	Studienbericht	Einträge in Studien-register	Publikationen	Sonstige Quellen[1]
306	-	Clinicaltrials.gov: NCT00700310 [85] ICTRP WHO: EUCTR2007-006169-33-ES [86] EU CTR: 2007-006169-33 [87]	Krauss et al. 2012b [135]	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel D-106 und D-036 [25, 98]
335	-	Clinicaltrials.gov: NCT01618695 [88] ICTRP WHO: NCT01618695 [89] EU CTR: 2020-002109-24 [90]	Nishida et al. 2018 [139]	-
Pregabalin				
A008112	-	-	Baulac et al. 2010 [115]	-
1008-157	-	-	Elger et al. 2005 [141]	-
Topiramat				
Zhang	-	-	Zhang et al. 2011 [142]	-
[1]) Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA oder anderen Ergebnisdatenbanken				

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.

4.3.2.2.2 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 4-143: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-146: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für das zu bewertende Arzneimittel Cenobamat wurde im Rahmen dieses Dossiers eine systematische Literatur- und Registersuche nach direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ im Anwendungsgebiet durchgeführt. Wie zuvor beschrieben, konnten über diese Suche keine direkt vergleichenden Studien zwischen Cenobamat und der zVT identifiziert werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5). Es konnten auch grundsätzlich keine RCT identifiziert werden, bei denen sämtliche Wirkstoffe der zVT im Sinne einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie in einer Studie untersucht wurden.

Die in diesem Dossier dargelegten Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat zur adjunktiven Behandlung erwachsener Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren, basierten daher auf einem adjustierten indirekten Vergleich. Für eine möglichst umfassende Aussage zum Zusatznutzen ging in diesen adjustierten indirekten Vergleich auf Seiten der zVT eine meta-analytische Zusammenfassung aller vergleichbaren Studien mit mindestens einem der Wirkstoffe der patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie ein. Unter den gegebenen Umständen handelt sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

Durch die Informationsbeschaffung (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.1) und die anschließende Prüfung der Ähnlichkeitsannahme (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2), ergaben sich 28 für den indirekten Vergleich relevante Studien: 1 Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cenobamat (C017) und 27 Studien mit Wirkstoffen der zVT (vgl. Abbildung 4-56).

Die 27 Studien der zVT wurden anhand ihrer Ähnlichkeit zur Cenobamat-Studie C017 in einen von zwei Studienpools eingeteilt (vgl. Abschnitt 4.2.5.6, Abbildung 4-3). Hierbei bestand Studienpool 1 aus Studien, die in allen Aspekten mit C017 vollständig vergleichbar waren. Aufgrund dessen repräsentiert Studienpool 1 die höchste Aussagesicherheit und wird daher für die Ableitung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Cenobamat herangezogen.

Studienpool 2 enthält neben den vollständig vergleichbaren Studien aus Studienpool 1 auch Studien, die mit C017 nur potentiell vergleichbar sind, da zu mindestens einem Effektmodifikator oder einem methodischen Faktor nur unzureichende Informationen zur Prüfung der Ähnlichkeit vorliegen. Die Ergebnisse aus Studienpool 2 sind dadurch mit einer geringeren Aussagesicherheit behaftet. Demnach wurden die Ergebnisse aus Studienpool 2 lediglich als Robustheits- und Sensitivitätsanalyse für die Ergebnisse des Studienpools 1 herangezogen.

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien.

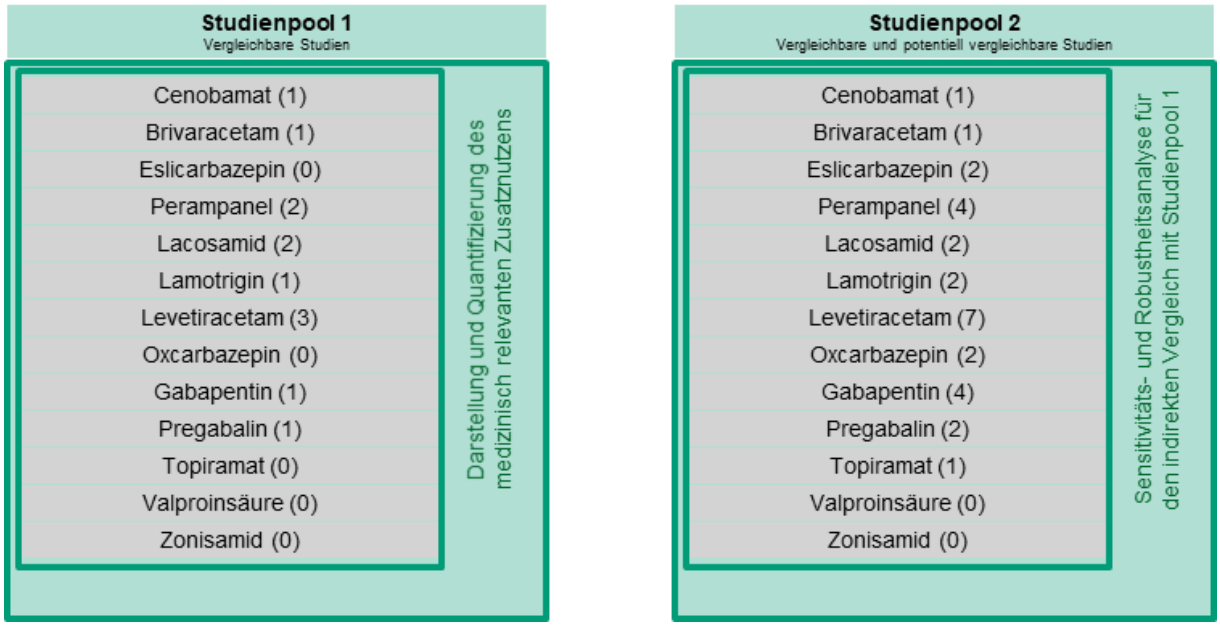


Abbildung 4-56: Zusammensetzung der Studienpools für den adjustierten indirekten Vergleich von Cenobamat gegenüber der zVT „patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“

Wirksamkeit und Sicherheit von Cenobamat wurden unter Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte bestimmt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.2.1.3.):

- Mortalität
- Morbidität
    - Veränderung der Anfallshäufigkeit
        - Anteil der Patienten mit einer 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline - Anfallsfreiheit
        - Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline
        - Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline
        - Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
    - Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline
- Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
  - Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis
  - Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschten Ereignis
  - Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschten Ereignis
  - Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen
  - Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Zu der Mehrzahl der genannten Endpunkte standen aus den Einzelstudien Informationen und Ergebnisse mit geringem Verzerrungspotential und damit hoher Aussagesicherheit zur Verfügung (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3). Einzig für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline war die Aussagesicherheit in einem Großteil der Einzelstudien durch ein überwiegend hohes Verzerrungspotential eingeschränkt (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3.3.).

Für den überwiegenden Anteil der untersuchten Wirkstoffe der zVT standen als Informationsquelle für die Studienergebnisse ausschließlich Veröffentlichungen in Fachjournalen zur Verfügung. Es besteht daher prinzipiell die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund des Publikationsbias. Der Publikationsbias beschreibt, dass vor allem vorteilhafte, d. h. positive Daten veröffentlicht werden, während weniger vorteilhafte Ergebnisse nur in geringerem Maß zur Veröffentlichung kommen. Das Vorliegen eines Publikationsbias wurde in diesem Dossier nicht geprüft. Läge ein Publikationsbias tatsächlich vor, würde dies durch die bevorzugte Veröffentlichung positiver Daten zur zVT jedoch zu einer tendenziellen Unterschätzung des Zusatznutzens von Cenobamat führen.

Fazit

Da es sich durchgehend um RCT handelt, entsprechen die Studien des indirekten Vergleichs dem Evidenzgrad Ib der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV. Darüber hinaus weisen die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in den patientenrelevanten Endpunkten mit wenigen Ausnahmen ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Der Unsicherheit, die durch fehlende oder unklare Informationen zur Prüfung der Ähnlichkeit in den Studien mit Wirkstoffen der zVT entstehen, wurde durch die Bildung der beiden Studienpools 1 und 2 Rechnung getragen. Studienpool 1, der ausschlaggebend für die Ableitung des Zusatznutzens war, enthält hierbei alle Studien, bei denen keine Zweifel zur Vergleichbarkeit mit C017 bestanden. Unabhängig davon sind die Ergebnisse aus Studienpool 2 für alle Endpunkte vollständig konsistent zu den Ergebnissen aus Studienpool 1.

Wie oben beschrieben bestanden vereinzelt weitere Unsicherheiten, die aus der zur Verfügung stehenden Informationsqualität der Einzelstudien der zVT entstehen. Insgesamt wird die Aussagekraft der Nachweise des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Cenobamat anhand des durchgeführten adjustierten indirekten Vergleichs als **Anhaltspunkt** bewertet.

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.

Tabelle 4-147. Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Cenobamat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs

Endpunkt	**Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrschein-lichkeit**
Mortalität			
Mortalität	Keine Todesfälle in C017; wenige Todesfälle in den Studien der zVT-Wirkstoffe	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

Endpunkt	**Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)**	**Zusatznutzen**	
		Ausmaß	**Wahrschein-lichkeit**
Morbidität			
Anteil der Patienten mit 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline - Anfallsfreiheit	RR [95 %-KI]: **4,23 [0,23; 76,05]** p = 0,328	Zusatznutzen nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit ≥ 50% Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline	Studienpool 1 RR [95 %-KI]: **1,56 [1,02; 2,39]** **p = 0,042** *Studienpool 1 ohne N132* *RR [95 %-KI]:* ***1,70 [1,14; 2,53]*** ***p = 0,009*** *Studienpool 2* *RR [95 %-KI]:* ***1,48 [0,99; 2,20]*** *p = 0,056*	**Beträchtlicher Zusatznutzen**	**Anhaltspunkt**
Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline	MWD [95 %-KI]: **-12,38 [−0,06; 0,14]** p = 0,186	Zusatznutzen nicht belegt	–
Prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline	MWD [95 %-KI]: **69,76 [-12,88; 152,41]** p = 0,098	Zusatznutzen nicht belegt	–
Lebensqualität			
Veränderung des QOLIE-31-P *MCID für den QOLIE-31-P*	MWD [95 %-KI]: **-7,49 [-13,04; -1,94]** **p = 0,008** SMD [95 %-KI]: **-0,53 [-0,98; -0,09]** *Veränderung um ≥ 11,8 Punkte im Gesamtscore*	Zusatznutzen nicht belegt	–
Nebenwirkungen			
Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis[1]	*RR [95 %-KI]:* *1,09 [0,94; 1,27]* *p = 0,245*		
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem unerwünschtem Ereignis	RR [95 %-KI]: **1,16 [0,35; 3,90]** p = 0,808	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschtem Ereignis	RR [95 %-KI]: **0,94 [0,34; 2,60]** p = 0,907	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

Endpunkt	Effektschätzer (Cenobamat vs. patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie)	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Anteil der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR [95 %-KI]: **1,55 [0,60; 4,00]** p = 0,366	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–
Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT[2]			
PT „Somnolenz“	RR [95 %-KI]: **2,18 [1,10; 4,31]** **p = 0,025**	Zusatznutzen / Schaden nicht belegt	–

[1] Gesamtrate an UE nicht patientenrelevant; Darstellung erfolgt ergänzend entsprechend der Vorgaben der Nutzendossiervorlage.

[2] Es werden ausschließlich PT dargestellt, bei denen im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde.

KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinischer relevanter Unterschied (*minimal clinical important difference)*; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy Questionnaire RR: Relatives Risiko

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen für eine adjunktive Behandlung mit Cenobamat gegenüber der zVT bei erwachsenen Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind, wie nachfolgend dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die genannten Ergebnisse immer auf den indirekten Vergleich mit Studienpool 1.

Mortalität

Im gesamten Behandlungsverlauf ist in der Cenobamat-Studie C017 kein Patient gestorben. In den Vergleichsstudien der zVT verstarben nur wenige Patienten.

Aufgrund der geringen Ereigniszahl war für den indirekten Vergleich ein statistisch sinnvoll interpretierbares Ergebnis nicht zu erwarten. Auf die Durchführung einer meta-analytischen Zusammenfassung der Studienergebnisse wurde daher für den Endpunkt Mortalität ebenso verzichtet wie auf die nachgelagerte Berechnung des indirekten Vergleichs.

Ein **Zusatznutzen** oder Schaden von Cenobamat in der Nutzendimension Mortalität ist damit **nicht belegt**.

Morbidität

Der Zusatznutzen von Cenobamat in der Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte zur Veränderung der Anfallshäufigkeit bewertet.

Anteil der Patienten mit 100 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline – Anfallsfreiheit

Bezüglich der Anfallsfreiheit zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil von Cenobamat gegenüber den Wirkstoffen der zVT. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant, wobei die relative Seltenheit der Anfallsfreiheit bei diesen Patienten und das häufige Auftreten von Nullzellen zu beachten ist. Beide Effekte haben eine verringerte Präzision der Schätzung und damit breitere Konfidenzintervalle zur Folge. Letztlich wird dadurch der Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds erschwert.

Bei dem beobachteten Effekt auf die Anfallsfreiheit handelt es sich um eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz muss der Zusatznutzen für diesen Endpunkt aber als nicht belegt angesehen werden.

Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline

Bei den Patienten im Anwendungsgebiet von Cenobamat handelt es sich um eine Patientengruppe mit ausgeprägter Pharmakoresistenz. Für diese Patienten ist eine vollständige Anfallsfreiheit nicht regelhaft zu erreichen, so dass auch bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 50 % als wichtiger Therapieerfolg angesehen wird.

In dieser schwierig zu behandelnden, stark vortherapierten Patientenpopulation ermöglichte Cenobamat eine deutliche Verbesserung der Wahrscheinlichkeit für eine ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit. In der Zulassungsstudie C017 war das relative Risiko einer solchen Reduktion der Anfallshäufigkeit unter Cenobamat um 172 % gegenüber Placebo verbessert. Bezogen auf den adjustierten indirekten Vergleich bedeutete dies eine um 56 % und damit deutliche Verbesserung des relativen Risikos für die 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu den Wirkstoffen der patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie.

Eine zur Überprüfung der moderaten Heterogenität in Studienpool 1 durchgeführte Sensitivitätsanalyse ohne die Levetiracetam-Studie N132 sowie die Sensitivitätsanalyse in Studienpool 2 bestätigen dieses Ergebnis.

Anfälle stellen für Epilepsie-Patienten eine schwerwiegende Belastung durch ihre Erkrankung dar. Bereits die Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50 % ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung gleichzusetzen. Dies gilt umso mehr, als dass es sich im vorliegenden Fall um Patienten handelt, die mit den vorhandenen Therapieoptionen keine ausreichende Anfallskontrolle mehr erreichen. Bei dem hinsichtlich der 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit beobachteten Therapieeffekt durch die Zusatztherapie mit Cenobamat handelt es sich demnach um eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Neben dem Anteil der Patienten, die eine Reduktion um 100 % oder um ≥ 50 % erreichen, wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit auch als prozentuale Veränderung über 28 Tage gegenüber Baseline bestimmt. Aus methodischen Gründen kommen hierfür nur Daten zur mittleren prozentualen Veränderung infrage, die für Studienpool 1 nur in der Perampanel-

Studie 304 und für Studienpool 2 darüber hinaus in den Perampanel-Studien 305 und 306 vorlagen.

Konsistent zu den Beobachtungen in den Responder-Analysen war die mittlere Anfallshäufigkeit in C017 unter Cenobamat deutlich stärker reduziert als unter Placebo (MWD = −28,13 %). Der durch Cenobamat erreichte Therapieeffekt spiegelte sich auch im indirekten Vergleich gegenüber der zVT (hier: Perampanel) wider, jedoch war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hier statistisch nicht signifikant. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte beachtet werden, dass die statistische Power im Vergleich zur Responder-Analyse durch die geringere Anzahl an Studien, die für diesen Endpunkt in den indirekten Vergleich eingegangen sind, deutlich verringert ist.

Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit nach Anfalls-Subtyp pro 28 Tagen gegenüber Baseline

Ebenso wie die Anfallshäufigkeit über alle Anfalls-Subtypen war auch die Anfallshäufigkeit der sekundär generalisierten Anfälle (Subtyp D) in der Studie C017 unter Cenobamat deutlich stärker reduziert als unter Placebo (MWD = −33,83 %). Im indirekten Vergleich wurde hingegen eine numerisch stärkere Reduktion dieses Anfalls-Subtyps unter der zVT (hier: Perampanel) als unter Cenobamat beobachtet (MWD = 69,76 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses sollte jedoch das auffallend schlechte Ansprechen der Placebo-Patienten in der Perampanel-Studie 304 beachtet werden. Tatsächlich verschob sich das Verhältnis zwischen den Behandlungsgruppen deutlich zu Gunsten von Cenobamat, wenn für die Analyse in Studienpool 2 die Ergebnisse der Perampanel-Studien 305 und 306 hinzugenommen wurden.

Zwischenfazit

Insgesamt ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT, die auf einer spürbaren Linderung der Erkrankung in Form der Reduktion der Anfallshäufigkeit beruht. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit ist im Vergleich zu den anderen Endpunkten zur Veränderung der Anfallshäufigkeit durch die geringe Anzahl der Studien, die in den indirekten Vergleich eingegangen sind, geringer. Bei allen übrigen Endpunkten bestehen auf Endpunktebene keine Aspekte, die die Aussagekraft der Nachweise einschränken würden.

Dementsprechend ist für die Nutzendimension Morbidität von einem **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen von Cenobamat auszugehen, dessen Ausmaß gemäß § 5 Abs. 7 Nr. 2 der AM-NutzenV als **beträchtlich** zu quantifizieren ist.

Lebensqualität

Veränderung des QOLIE-31-P gegenüber Baseline

In der Nutzendimension Lebensqualität wurde der Zusatznutzen von Cenobamat mit Hilfe des krankheitsspezifischen Fragebogens QOLIE-31-P bestimmt. Die Auswertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten der Wirkstoffe der zVT in Bezug auf die Veränderung des Gesamtscores des QOLIE-31-P.

Sowohl der obere Grenzwert des 95 %-KI (−1,94 Punkte) als auch der Effektschätzer (−7,49 Punkte) liegen jedoch oberhalb der für den QOLIE-31-P bestimmten MCID von −11,8 Punkten. Es handelt sich damit um einen klinisch nicht relevanten Effekt. Die Betrachtung der SMD bestätigt diese Schlussfolgerung (oberer Grenzwert des 95 %-KI > −0,20).

Zwischenfazit

Insgesamt ergeben sich in der Nutzendimension Lebensqualität keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** oder ein Schaden in der Nutzendimension Lebensqualität **nicht belegt**.

Nebenwirkungen

Der Zusatznutzen von Cenobamat in der Nutzendimension Nebenwirkung wurde auf Grundlage der Gesamtraten der schweren sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie der Darstellung der unerwünschten Ereignisse nach PT bewertet. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird lediglich ergänzend angegeben und wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da sie sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse enthält.

Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis

Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis war im indirekten Vergleich zwischen Cenobamat und der zVT insgesamt ausgeglichen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

Anteil der Patienten mit ≥ 1 schwerem, schwerwiegenden unerwünschten Ereignis sowie Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

In allen weiteren UE-Kategorien (schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergaben sich auf Ebene der Gesamtraten aus den Ergebnissen des indirekten Vergleichs ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Ein Zusatznutzen oder ein Schaden für Cenobamat ist aufgrund der Gesamtraten dieser UE-Kategorien demnach nicht belegt.

Darstellung unerwünschter Ereignisse nach PT

Die am häufigsten in der Studie C017 unter Cenobamat auf Ebene der PT aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren Somnolenz, Schwindel, Fatigue, Diplopie und Kopfschmerzen. Es handelt sich bei diesen PT um unerwünschte Ereignisse, die typischerweise

bei der Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten. Dementsprechend waren diese Ereignisse auch in den Studien mit den Wirkstoffen der zVT in vergleichbarer Häufigkeit zu beobachten.

Lediglich für den PT Somnolenz zeigten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Nachteil zu Ungunsten der Behandlung mit Cenobamat gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Bei dem unerwünschten Ereignis Somnolenz handelt es sich um eine häufige Nebenwirkung von Antikonvulsiva, wodurch vielen Patienten der Umgang damit geläufig ist. Meist wird die mögliche Beeinträchtigung durch die Somnolenz minimiert, in dem die Einnahme des Antikonvulsivums auf die Abendstunden verlegt wird. Dieses Vorgehen ist auch bei Cenobamat möglich. Bei der Somnolenz handelt es sich demnach um eine gut handhabbare Nebenwirkung.

Der Unterschied, der zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf diese nicht schwerwiegende Nebenwirkung der Behandlung mit Antikonvulsiva beobachtet wurde, liegt zudem in einem für die Nutzenbewertung nicht relevanten Bereich. Ein höherer Schaden durch die Behandlung mit Cenobamat besteht aufgrund dieses PTs gegenüber der zVT dementsprechend nicht.

Zwischenfazit

Insgesamt ergaben sich in der Nutzendimension Nebenwirkungen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Cenobamat und den Wirkstoffen der zVT. Dementsprechend ist ein **Zusatznutzen** oder ein **Schaden** in der Nutzendimension Nebenwirkungen nicht belegt.

Fazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien der Studienpools 1 und 2 besitzen auf Studien- und Endpunktebene in aller Regel ein niedriges Verzerrungspotential und somit eine hohe Aussagekraft. Lediglich für den Endpunkt Veränderung des QOLIE-31-P besteht bei vielen der eingeschlossenen Studien durch den hohen Anteil nicht berücksichtigter Patienten ein hohes Verzerrungspotential.

Studienpool 1 erfüllt die für den adjustierten indirekten Vergleich notwendigen Kriterien Ähnlichkeit und Homogenität vollständig und kann daher für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Ergebnisse aus Studienpool 2 sind als Sensitivitätsanalyse in allen Endpunkten vollständig konsistent zu den Ergebnissen aus Studienpool 1.

Es wurden keine Faktoren identifiziert, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens notwendig machen und die außerhalb der üblichen, mit der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs verbundenen Unsicherheit liegen. Im Gesamten lässt sich aus den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs belegen eine ausgeprägte Wirksamkeit von Cenobamat bei vorbehandelten Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen. Insbesondere führt die Zusatzbehandlung mit Cenobamat bei einem deutlich größeren Anteil der Patienten zu einer ≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit als unter der Zusatztherapie mit den

Wirkstoffen der zVT. Dieser Effekt ist mit einer spürbaren Linderung der Erkrankung bzw. einer Vermeidung schwerwiegender Symptome gleichzusetzen. Demgegenüber stehen keine patientenrelevanten negativen Effekte, die zu einem höheren Schaden durch Cenobamat führen.

In der Gesamtschau der einzelnen Nutzendimensionen ist damit für die adjunktive Behandlung von Epilepsie-Patienten mit fokalen Anfällen, die trotz der Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind, entsprechend § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV von einem **beträchtlichen Zusatznutzen** durch Cenobamat auszugehen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Cenobamat und die Wirkstoffe der zVT entsprechen in der Charakteristik ihrer Patientenpopulationen der durch das Anwendungsgebiet vorgegebenen Zielpopulation von Cenobamat.

Darüber hinaus bestehen für den untersuchten Endpunkt keine Hinweise auf Einflussfaktoren, die die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken könnten.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind für den vorliegenden Endpunkt daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-148: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Adjunktive Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epilepsie-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit mindestens 2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert sind.	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Die Informationsbeschaffung für das vorliegende Dossier ergab keine direkt vergleichenden Studien zwischen Cenobamat und der zVT (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5). Es konnten auch grundsätzlich keine RCT identifiziert werden, bei denen sämtliche Wirkstoffe der zVT im Sinne einer patientenindividuellen antiepileptischen Zusatztherapie in einer Studie untersucht wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5 i. V. m. Abschnitt 4.3.2.1.1.5).

Für eine möglichst umfassende Aussage zum Zusatznutzen wurde daher ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, in den auf Seiten der zVT eine meta-analytische Zusammenfassung aller vergleichbaren Studien mit mindestens einem der oben genannten Wirkstoffe einging. Die Eignung der identifizierten Studien für den indirekten Vergleich wurde ausführlich in Abschnitt 4.3.2.1.2 sowie in Teilen von Abschnitt 4.3.2.1.3 untersucht.

Unter den gegebenen Umständen handelt sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[19], Molenberghs 2010[20]). 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 2006[21]) 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 2006[22]) 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

[19] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[20] 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.
[21] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[22] 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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
2. Arvelle Therapeutics Netherlands B.V. (2021): Ontozry Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 30.05.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
3. UCB Pharma (2016): Briviact® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. BIAL (2009): Zebinix® 200 mg/800 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
5. AbZ Pharma (2017): Gabapentin AbZ 600 mg, 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
6. UCB Pharma (2008): Vimpat® 50 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. TEVA (2007): Lamotrigin-TEVA® Tabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
8. Ratiopharm (2011): Levetiracetam-ratiopharm® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Mylan (2007): Oxcarbazepin dura 150/300/600 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. Eisai (2012): Fycompa® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Ratiopharm (2015): Pregabalin-ratiopharm® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Ratiopharm (2006): Topiramat-ratiopharm® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Ratiopharm (2000): Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Ratiopharm (2000): Valproinsäure-ratiopharm® 600 Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.

15. Ratiopharm (2015): Zonisamid-ratiopharm® 25 mg, 50 mg, 100 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: März 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-055. VERTRAULICH.
17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology; 50(6):683-91.
18. Arvelle Therapeutics International GmbH (2020): Cenobamat: Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. 28.02.2020. VERTRAULICH.
19. Elger CE, Berkenfeld R (2017): S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://dgn.org/leitlinien/030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017/.
20. Sperling MR (2004): The consequences of uncontrolled epilepsy. CNS spectrums; 9(2):98-101, 6-9.
21. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P (2013): Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. The Lancet; 382(9905):1646-54.
22. Garcia ME, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A (2015): Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). Epilepsy research; 110:157-65.
23. European Medicines Agency (EMA) (2018): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders - Draft. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brivaracetam. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2675/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 – Perampanel. [Zugriff: 18.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2091/2014-11-06_AM-RL-XII_Perampanel_2014-05-15-D-106_BAnz.pdf.
26. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. (2017): Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia; 58(4):522-30.
27. Cramer JA, Van Hammée G (2003): Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. Epilepsy & behavior : E&B; 4(2):118-23.
28. QOLIE Development Group (1993): Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy: QOLIE-31-P (Version 2). [Zugriff: 23.03.2021]. URL:

https://www.epilepsy.com/sites/core/files/atoms/files/QOLIE-31-P%20for%20web-rev.pdf.
29. Wiebe S, Matijevic S, Eliasziw M, Derry PA (2002): Clinically important change in quality of life in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 73(2):116-20.
30. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. (2021): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021), Chapter 6. [Zugriff: 18.03.2021]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06.
31. Knapp G, Hartung J (2003): Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. Statistics in medicine; 22(17):2693-710.
32. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF (2014): The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. BMC Med Res Methodol; 14:25.
33. DerSimonian R, Laird N (1986): Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials; 7(3):177-88.
34. Jackson D, Law M, Rücker G, Schwarzer G (2017): The Hartung-Knapp modification for random-effects meta-analysis: A useful refinement but are there any residual concerns? Statistics in medicine; 36(25):3923-34.
35. Arvelle Therapeutics International GmbH (2020): Fragebogen für klinisch-tätige medizinische Experten zur Beurteilung der Vergleichbarkeit potentiell relevanter Vergleichsstudien der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Zulassungsstudie für Cenobamat YKP3089C017.
36. Arvelle Therapeutics International GmbH (2019): Newly-Formed Arvelle Therapeutics Acquires Exclusive Rights from SK Biopharmaceuticals to Develop and Commercialize Cenobamate in Europe. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.arvelletx.com/2019/02/newly-formed-arvelle-therapeutics-acquires-exclusive-rights-from-sk-biopharmaceuticals-to-develop-and-commercialize-cenobamate-in-europe/.
37. SK Life Science Inc (2013): YKP3089C017 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension - ClinicalTrials.gov (NCT01866111). Stand des Eintrags: 20.09.2019. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866111
38. SK Life Science Inc (2013): YKP3089C017 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT01866111). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866111
39. SK Life Science Inc (2013): YKP3089C017 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose- Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures, with Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (2013-001858-10). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001858-10
40. UCB Pharma S.A. (2007): N01254 - An International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Flexible Dose Study: Evaluation of the Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects (≥ 16 to 70 Years Old) Suffering From Localization-related or Generalized Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00504881).

Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00504881

41. UCB Pharma (2007): N01254 - An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. - WHO ICTRP (EUCTR2006-006346-34-BE). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE
42. UCB Pharma S.A (2007): N01254 - An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. - EU-CTR (2006-006346-34). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34
43. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-301 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial. - ClinicalTrials.gov (NCT00957684). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00957684
44. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-301 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT00957684). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957684
45. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-302 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00957047). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00957047
46. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-302 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT00957047). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957047
47. Bial - Portela & Cª S.A. (2004): PRA/BIA-2093-302 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. - EU-CTR (2004-000483-27). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000483-27
48. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-303 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00957372). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00957372
49. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-303 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Trial - WHO ICTRP

(NCT00957372). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957372

50. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-304 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00988429). Stand des Eintrags: 13.11.2018. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00988429
51. Bial - Portela & Cª S.A. (2008): BIA-2093-304 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Trial. - Who Ictrp (EUCTR2008-002455-25-FR). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002455-25-FR
52. Bial - Portela & Cª S.A. (2009): BIA-2093-304 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Trial. - EU-CTR (2008-002455-25). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002455-25
53. UCB Pharma S.A. (2012): EP0008 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT01710657). Stand des Eintrags: 25.08.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01710657
54. UCB Pharma S.A. (2012): EP0008 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT01710657). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710657
55. UCB Pharma S.A. (2014): EP0008 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - EU-CTR (2014-003622-41). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003622-41
56. UCB Pharma (2005): SP0754 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT00136019). Stand des Eintrags: 22.09.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00136019
57. UCB Pharma (2005): SP0754 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT00136019). Stand des

Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00136019

58. UCB Pharma (2005): SP0755 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/Day and 400mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT00220415). Stand des Eintrags: 22.09.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220415?term=NCT00220415&draw=2&rank=1
59. Schwarz Biosciences GmbH (2004): SP755 - Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en grupos paralelos, para investigar la eficacia y la seguridad de SPM927 (200 mg y 400 mg/día)como tratamiento complementario en pacientes con crisis parciales, con o sin generalización secundaria - WHO ICTRP (EUCTR2004-000290-58-ES). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000290-58-ES
60. Schwarz Biosciences GmbH (2004): SP755 - Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en grupos paralelos, para investigar la eficacia y la seguridad de SPM927 (200 mg y 400 mg/día)como tratamiento complementario en pacientes con crisis parciales, con o sin generalización secundaria - EU-CTR (2004-000290-58). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000290-58/ES
61. GlaxoSmithKline (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00113165). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00113165
62. GlaxoSmithKline (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00113165). Stand des Eintrags: 12.12.2016. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113165
63. GlaxoSmithKline Research, Development Ltd (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Seizures - EU-CTR (2004-004342-41). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004342-41
64. UCB Japan Co. Ltd (2006): N01221 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled 5 Parallel Groups, Confirmatory Trial on the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as add-on Therapy at Doses of 0.5 to 3 g/Day in Patients From 16 to 65 Years With Epilepsy With Partial Onset Seizures Under Treatment With 1 to 3 Anti-epileptic Drug(s) - ClinicalTrials.gov (NCT00280696). Stand des Eintrags: 11.02.2015. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00280696
65. UCB Japan Co. Ltd (2006): N01221 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled 5 Parallel Groups, Confirmatory Trial on the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as add-on Therapy at Doses of 0.5 to 3 g/Day in Patients From 16 to 65 Years With Epilepsy With Partial Onset Seizures Under Treatment With 1 to 3 Anti-epileptic Drug(s) - WHO ICTRP (NCT00280696). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280696

66. UCB Japan Co Ltd (2015): N01221 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled 5 Parallel Groups, Confirmatory Trial on the Efficacy and Safety of Levetiracetam used as add-on Therapy at doses of 0.5 to 3 g/day in Patients From 16 to 65 Years With Epilepsy With Partial Onset Seizures Under Treatment With 1 to 3 Anti-epileptic Drug(s) - EU-CTR (2014-004333-57). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004333-57
67. UCB Pharma (2006): N01235 - A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Efficacy and Safety Study of Keppra® Extended Release Formulation - XR Once Daily as add-on Therapy in Subjects From 12 to 70 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00368069). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00368069
68. UCB Pharma (2006): A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Efficacy and Safety Study of Keppra® Extended Release Formulation - XR Once Daily as add-on Therapy in Subjects From 12 to 70 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00368069). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368069
69. UCB Inc (2006): N01235 - A double-blind, placebo-controlled, randomized efficacy and safety study of levetiracetam extended release formulation (LEV XR), administered as 2 x 500 mg LEV XR tablets once daily as add-on therapy in subjects from 12 to 70 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures - EU-CTR (2006-000987-10). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000987-10
70. UCB Pharma (2008): N165 - Bridging Study of L059(Levetiracetam) in Patients With Epilepsy by Double Blind Method - ClinicalTrials.gov (NCT00600509). Stand des Eintrags: 17.09.2013. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00600509
71. UCB Pharma (2008): N165 - Bridging Study of L059(Levetiracetam) in Patients With Epilepsy by Double Blind Method - WHO ICTRP (NCT00600509). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600509
72. UCB Pharma (2005): N01102 - A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study: 16-week Evaluation of the Efficacy and Safety of Levetiracetam (LEV) as add-on Therapy in Adults and Adolescents Older Than 16 Years Suffering From Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00152373). Stand des Eintrags: 03.12.2013. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00152373
73. UCB Pharma (2005): N01102 - A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study: 16-week Evaluation of the Efficacy and Safety of Levetiracetam (LEV) as add-on Therapy in Adults and Adolescents Older Than 16 Years Suffering From Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00152373). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00152373
74. Supernus Pharmaceuticals Inc (2008): 804P301 - Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of OXC XR as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00772603). Stand des Eintrags: 11.02.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00772603

75. Supernus Pharmaceuticals Inc (2008): 804P301 - Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of OXC XR as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00772603). Stand des Eintrags: 19.10.2017. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00772603
76. Eisai Co. Ltd. (2006): 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00416195). Stand des Eintrags: 11.07.2014. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00416195
77. Eisai Ltd (2006): E2007-G000-208 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2006-003702-26-LV). Stand des Eintrags: 19.03.2012. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003702-26-LV
78. Eisai Ltd (2006): E2007-G000-208 - 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 - EU-CTR (2006-003702-26). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003702-26/FI
79. Eisai Inc. (2008): E2007-G000-304 - 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 - ClinicalTrials.gov (304) (NCT00699972). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 13.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699972
80. Eisai Inc (2008): E2007-G000-304 - 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 - WHO ICTRP (NCT00699972). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699972
81. Eisai Inc (2017): E2007-G000-304 - 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 - EU-CTR (2007-006191-11). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006191-11
82. Eisai Inc. (2008): E2007-G000-305 - 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 - ClinicalTrials.gov (305) (NCT00699582). Stand des Eintrags: 11.07.2014. [Zugriff: 13.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699582
83. Eisai Ltd (2008): E2007-G000-305 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2007-006168-31-AT). Stand des Eintrags: 10.07.2012. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT

84. Eisai Ltd (2008): E2007-G000-305 - 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 - EU-CTR (2007-006168-31). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31
85. Eisai Inc. (2008): E2007-G000-306 - 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 - ClinicalTrials.gov (306) (NCT00700310). Stand des Eintrags: 21.01.2016. [Zugriff: 13.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700310
86. Eisai Ltd (2008): E2007-G000-306 - 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 - WHO ICTRP (EUCTR2007-006169-33-ES). Stand des Eintrags: 24.04.2012. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES
87. Eisai Ltd (2008): E2007-G000-306 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizure - EU-CTR (2007-006169-33). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33
88. Eisai Co. Ltd. (2012): E2007-J000-335 - A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01618695). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 13.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01618695
89. Eisai Co. Ltd. (2012): E2007-J000-335 - A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group 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 - WHO ICTRP (NCT01618695). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618695
90. Eisai Co. Ltd. (2020): E2007-J000-335 - 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 Subjects With Refractory Partial-onset Seizures - EU-CTR (2020-002109-24). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24
91. Pfizer (2005): A0081079 - Pregabalin Add-On Titration Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin (150 mg - 600 mg/Day) Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Subjects With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00141258). Stand des Eintrags: 29.04.2009. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141258

92. Pfizer (2005): A0081079 - Pregabalin Add-On Titration Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin (150 mg - 600 mg/Day) Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00141258). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141258
93. Pfizer (2010): A0081194 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multi-center Trial Of Pregabalin Controlled Release Formulation As Adjunctive Therapy In Adults With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01262677). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01262677
94. Pfizer Inc (2010): A0081194 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Trial of Pregabalin Controlled Release Formulation as Adjunctive Therapy in Adults with Partial Onset Seizures - Protocol A0081194 - WHO ICTRP (EUCTR2010-019035-35-CZ). Stand des Eintrags: 05.11.2012. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019035-35-CZ
95. Pfizer Inc. (2011): A0081194 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Trial Of Pregabalin Controlled Release Formulation As Adjunctive Therapy In Adults With Partial Onset Seizures - Protocol A0081194 - EU-CTR (2010-019035-35). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019035-35/DE
96. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C (2005): CR005458 - Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate and Placebo in Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00236730). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236730
97. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C (2005): CR005458 - Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate and Placebo in Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00236730). Stand des Eintrags: 19.02.2015. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236730
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 – Perampanel. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1664/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_BAnz.pdf.
99. SK Life Science (2018): A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures, with Optional Open-Label Extension. Studienbericht. VERTRAULICH.
100. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. (2020): Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. The Lancet Neurology; 19(1):38-48.
101. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S (2014): Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III,

double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia; 55(1):38-46.
102. Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P, Group BIAIS (2009): Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. Epilepsia; 50(3):454-63.
103. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P (2010): Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. Epilepsy research; 89(2):278-85.
104. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P, Group BIAIS (2009): Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. Acta Neurol Scand; 120(5):281-7.
105. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. (2015): Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia; 56(2):244-53.
106. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S (2006): Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Psychiatry Clin Neurosci; 60(4):507-15.
107. Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P (1991): Double-Blind Study of Gabapentin in the Treatment of Partial Seizures. Epilepsia; 32(4):539-42.
108. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ (1997): Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; 62(4):372-6.
109. UK Gabapentin Study Group (1990): Gabapentin in partial epilepsy. The Lancet; 335(8698):1114-7.
110. The US Gabapentin Study Group No.5 (1993): Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Neurology; 43(11):2292-8.
111. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al. (2016): Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsy research; 127:267-75.
112. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD (2007): Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia; 48(7):1308-17.
113. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. (2010): Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia; 51(6):958-67.
114. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. (2009): Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia; 50(3):443-53.
115. Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J (2010): A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsy research; 91(1):10-9.

116. Naritoku DK, Vanlandingham K, Warnock CR (2007): Analysis of time to response of lamotrigine extended-release (LTG-XR) adjunctive therapy in subjects with intractable partial seizures. Epilepsia; 48(s6):337.
117. Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, Meijer JWA, Meinardi H, Overweg J, et al. (1989): Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. Epilepsy research; 4(3):222-9.
118. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, Leroy RF, Zielinski J, Mattson R, et al. (1994): Lamotrigine Therapy for Partial Seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial. Epilepsia; 35(1):113-21.
119. Sander JWAS, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC (1990): A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. Epilepsy research; 6(3):221-6.
120. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. (1993): Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. Neurology; 43(11):2284-91.
121. Tsai J-J, Yen D-J, Hsih M-S, Chen S-S, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. (2006): Efficacy and Safety of Levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Epilepsia; 47(1):72-81.
122. Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, et al. (2015): Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. Psychiatry Clin Neurosci; 69(10):640-8.
123. Betts T, Waegemans T, Crawford P (2000): A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure; 9(2):80-7.
124. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I (2000): Levetiracetam for partial seizures. Neurology; 55(2):236-42.
125. Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. (2009): Efficacy and Safety of Levetiracetam (3,000 mg/Day) as an Adjunctive Therapy in Chinese Patients with Refractory Partial Seizures. European Neurology; 61(4):233-9.
126. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P, for the European Levetiracetam Study G (2000): Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Levetiracetam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 41(9):1179-86.
127. Ben-Menachem E, Falter U (2000): Efficacy and Tolerability of Levetiracetam 3000 mg/d in Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Double-Blind, Responder-Selected Study Evaluating Monotherapy. Epilepsia; 41(10):1276-83.
128. Peltola J, Coetzee C, Jimenez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavaskiy L, et al. (2009): Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia; 50(3):406-14.
129. Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, Otoul C, Wroe S (2002): Dose–response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. Epilepsy research; 48(1):77-89.
130. UCB Japan Co. Ltd. (2008): NCT00600509 - Clinical Study Summary (CSS). [Zugriff: 03.11.2020]. URL: https://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/N165_CSS_20080306.pdf.

131. Wu X-Y, Hong Z, Wu X, Wu L-W, Wang X-F, Zhou D, et al. (2009): Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsia; 50(3):398-405.
132. Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D (2008): Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. Epilepsy & Behavior; 12(2):305-10.
133. Barcs G, Walker EB, Elger C, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. (2000): Oxcarbazepine Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial in Refractory Partial Epilepsy. Epilepsia; 41(12):1597-607.
134. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK, Group PIS (2014): Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Acta Neurol Scand; 129(3):143-53.
135. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et al. (2012): Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. Acta Neurol Scand; 125(1):8-15.
136. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. (2012): Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology; 79(6):589-96.
137. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. (2013): Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. Epilepsia; 54(1):117-25.
138. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. (2012): Randomized phase III study 306. Neurology; 78(18):1408-15.
139. Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S (2018): Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. Acta Neurologica Scandinavica; 137(4):392-9.
140. French J, Brandt C, Friedman D, Biton V, Knapp L, Pitman V, et al. (2014): Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia; 55(8):1220-8.
141. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA (2005): Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study. Epilepsia; 46(12):1926-36.
142. Zhang L, Huang J, Zhuang JH, Huang LQ, Zhao ZX (2011): Topiramate as an Adjunctive Treatment for Refractory Partial Epilepsy in the Elderly. Journal of International Medical Research; 39(2):408-15.
143. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karim R (2003): Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. Neurology; 60(9):1483-8.
144. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. (1996): Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology; 46(6):1684-90.
145. Gram L, Wulff K, Rasmussen KE, Flachs H, Würtz-Jørgensen A, Sommerbeck KW, et al. (1977): Valproate Sodium: A Controlled Clinical Trial Including Monitoring of Drug Levels. Epilepsia; 18(2):141-8.
146. Crawford P, Chadwick D (1986): A comparative study of progabide, valproate, and placebo as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry; 49(11):1251-7.

147. Iivanainen M, Waltimo O, Tokola O, Parantainen J, Tamminen M, Allonen H, et al. (1990): A controlled study with taltrimide and sodium valproate: valproate effective in partial epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica; 82(2):121-5.
148. Willmore LJ, Shu V, Wallin B (1996): Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. Neurology; 46(1):49-53.
149. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne Iii TR, Shellenberger MK (2004): Randomized, Controlled Clinical Trial of Zonisamide as Adjunctive Treatment for Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 45(6):610-7.
150. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE (2001): Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology; 57(10):1774-9.
151. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitenskyy V, Lucas C (2005): Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 46(1):31-41.
152. Brodie MJ (2004): Zonisamide clinical trials: European experience. Seizure - European Journal of Epilepsy; 13:S66-S70.
153. Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. (2011): Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Adult Patients with Refractory Partial-Onset Epilepsy. Clinical Drug Investigation; 31(4):221-9.
154. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[23]] – 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

[23] 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 für den direkten Vergleich

Tabelle 4-149 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.04.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 April 06	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al., 2006 [154]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Epilepsy/	131.467
2	exp Epilepsies, Partial/	51.208
3	((focal or partial or abdominal or amygdalo-hippocampal or digestive or gelastic or subclinical or occipital or localization-related or rhinencephalic or uncinate or ((secondary or secondarily) adj1 generali?ed)) adj5 (epilep* or seizure*)).ti,ab.	40.111
4	((focal or partial) adj2 (motor or non-motor or non motor)).ti,ab.	1.952
5	1 or 2 or 3 or 4	176.903
6	cenobamate/ or cenobamate.mp. or Xcorpi.mp. or X-corpi.mp. or YKP-3089.mp. or YKP 3089.mp. or YKP3089.mp.	111
7	brivaracetam/ or brivaracetam.mp. or rikelta.mp. or (UCB 34714 or UCB 34714 or UCB34714).mp.	805
8	eslicarbazepine/ or eslicarbazepine acetate/ or (eslicarbazepine or eslicarbazepine acetate or BIA 2-093 or BIA-2-093 or BIA2-093 or Aptiom or ESL or Exalief or SEP-0002093 or SEP0002093 or SEP 0002093 or SEP-2093 or SEP2093 or SEP 2093 or Stedesa or Zebenix).mp.	2.056
9	gabapentin/ or (gabapentin or CI 9451 or CI-9451 or CI9451 or Gabapen or GOE 3450 or GOE-3450 or GOE3450 or Neurontin).mp.	33.025
10	lacosamide/ or (lacosamide or "ADD 234037" or ADD-234037 or ADD234037 or Erlosamide or Harkoseride or Vimpat or SPM 927 or SPM-927 or SPM927 or SPM929 or SPM 929 or SPM-929).mp.	4.197
11	lamotrigine/ or (lamotrigine or Lamictal or Lamiktal or bw 430c or bw-430c or bw430c or crisomet).mp.	26.321
12	levetiracetam/ or (levetiracetam or Keppra or L-059 or L059 or L 059 or SIB-S1 or SIB S1 or SIBS1 or UCB-059 or UCB 059 or UCB059 or UCB-22059 or UCB22059 or UCB 22059 or UCB-L059 or UCB L059 or UCBL059).mp.	14.545
13	oxcarbazepine/ or (oxcarbazepine or GP 47680 or GP-47680 or GP47680 or KIN-493 or KIN493 or KIN 493 or NPC04 or NPC-04 or NPC 04 or TRI 476 or TRI-476 or TRI476 or Trileptal).mp.	11.636
14	perampanel/ or (perampanel or Fycompa or E 2007 or E-2007 or E2007 or ER-155055-90 or ER 155055-90 or ER155055-90).mp.	1.836
15	pregabalin/ or (pregabalin or Lyrica or CI 1008 or CI-1008 or CI1008 or Isobutylgaba or PD 144723 or PD-144723 or PD144723).mp.	16.208

16	topiramate/ or (topiramate or Topamax or Topimax or Topina or Epitomax or KW-6485 or KW 6485 or KW6485 or KW-6485P or KW6485P or KW 6485P or MCN-4853 or MCN 4853 or MCN4953 or RWJ17021 or RWJ-17021 or RWJ 17021).mp.	23.681
17	zonisamide/ or (zonisamide or Zonegran or Trerief or Tremodel or Kinaplase or AD-810 or AD 810 or AD810 or AD-810N or AD 810N or AD810N or CI912 or CI-912 or CI 912 or PD 110843 or PD-110843 or PD110843).mp.	7.261
18	valproic acid/ or valproate semisodium/ or (valproic acid or sodium valproate or valproate sodium or divalproex sodium or valproate semisodium or ERgenyl or Divalproex or Depakote or Epival or K 828 or K-828 or K828 or K 828AB or K828AB or K-828AB or K 828SP or K828SP or K-828SP or CT-010 or CT 010 or CT010 or LA 40220 or LA40220 or LA-40220).mp.	70.871
19	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	134.339
20	Double-blind*.tw.	220.245
21	Random*.tw.	1.661.130
22	Placebo*.mp.	474.898
23	20 or 21 or 22	1.923.022
24	5 and 19 and 23	3.716

Tabelle 4-150 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Medline

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.04.2021	
Zeitsegment	1946 to April 06, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al., 2006 [154]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Epilepsy/	76.891
2	exp Epilepsies, Partial/	23.764
3	((focal or partial or abdominal or amygdalo-hippocampal or digestive or gelastic or subclinical or occipital or localization-related or rhinencephalic or uncinate or ((secondary or secondarily) adj1 generali?ed)) adj5 (epilep* or seizure*)).ti,ab.	24.522
4	((focal or partial) adj2 (motor or non-motor or non motor)).ti,ab.	1.204
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	106.825
6	Cenobamat/ or Cenobamat.mp. or Xcorpi.mp. or X-corpi.mp. or YKP-3089.mp. or YKP 3089.mp. or YKP3089.mp.	43
7	brivaracetam/ or brivaracetam.mp. or rikelta.mp. or (UCB 34714 or UCB 34714 or UCB34714).mp.	314
8	eslicarbazepine/ or eslicarbazepine acetate/ or (eslicarbazepine or eslicarbazepine acetate or BIA 2-093 or BIA-2-093 or BIA2-093 or Aptiom or ESL or Exalief or SEP-0002093 or SEP0002093 or SEP 0002093 or SEP-2093 or SEP2093 or SEP 2093 or Stedesa or Zebenix).mp.	908
9	gabapentin/ or (gabapentin or CI 9451 or CI-9451 or CI9451 or Gabapen or GOE 3450 or GOE-3450 or GOE3450 or Neurontin).mp.	7.248

10	lacosamide/ or (lacosamide or "ADD 234037" or ADD-234037 or ADD234037 or Erlosamide or Harkoseride or Vimpat or SPM 927 or SPM-927 or SPM927 or SPM929 or SPM 929 or SPM-929).mp.	977
11	lamotrigine/ or (lamotrigine or Lamictal or Lamiktal or bw 430c or bw-430c or bw430c or crisomet).mp.	5.851
12	levetiracetam/ or (levetiracetam or Keppra or L-059 or L059 or L 059 or SIB-S1 or SIB S1 or SIBS1 or UCB-059 or UCB 059 or UCB059 or UCB-22059 or UCB22059 or UCB 22059 or UCB-L059 or UCB L059 or UCBL059).mp.	4.384
13	oxcarbazepine/ or (oxcarbazepine or GP 47680 or GP-47680 or GP47680 or KIN-493 or KIN493 or KIN 493 or NPC04 or NPC-04 or NPC 04 or TRI 476 or TRI-476 or TRI476 or Trileptal).mp.	2.145
14	perampanel/ or (perampanel or Fycompa or E 2007 or E-2007 or E2007 or ER-155055-90 or ER 155055-90 or ER155055-90).mp.	639
15	pregabalin/ or (pregabalin or Lyrica or CI 1008 or CI-1008 or CI1008 or Isobutylgaba or PD 144723 or PD-144723 or PD144723).mp.	4.398
16	topiramate/ or (topiramate or Topamax or Topimax or Topina or Epitomax or KW-6485 or KW 6485 or KW6485 or KW-6485P or KW6485P or KW 6485P or MCN-4853 or MCN 4853 or MCN4953 or RWJ17021 or RWJ-17021 or RWJ 17021).mp.	5.146
17	zonisamide/ or (zonisamide or Zonegran or Trerief or Tremodel or Kinaplase or AD-810 or AD 810 or AD810 or AD-810N or AD 810N or AD810N or CI912 or CI-912 or CI 912 or PD 110843 or PD-110843 or PD110843).mp.	1.587
18	valproic acid/ or valproate semisodium/ or (valproic acid or sodium valproate or valproate sodium or divalproex sodium or valproate semisodium or Ergenyl or Divalproex or Depakote or Epival or K 828 or K-828 or K828 or K 828AB or K828AB or K-828AB or K 828SP or K828SP or K-828SP or CT-010 or CT 010 or CT010 or LA 40220 or LA40220 or LA-40220).mp.	17.674
19	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	41.049
20	Placebo.mp.	223.919
21	Randomized.mp.	890.891
22	Randomized controlled trial.pt.	526.445
23	20 or 21 or 22	956.150
24	5 and 19 and 23	1.206

Tabelle 4-151 (Anhang): Dokumentation der Recherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	07.04.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Epilepsy/	2404

2	((focal or partial or abdominal or amygdalo-hippocampal or digestive or gelastic or subclinical or occipital or localization-related or rhinencephalic or uncinate or ((secondary or secondarily) NEAR/1 gernali#ed)) NEAR/5 (epilep* or seizure*)):ti,ab	2476
3	((focal or partial) NEAR/2 (motor or non-motor OR non motor)):ti,ab	247
4	#1 or #2 or #3	4170
5	Cenobamat or Xcorpi or X-corpi or YKP-3089 or YKP 3089.mp. or YKP3089	34
6	brivaracetam or rikelta or UCB 34714 or UCB 34714 or UCB34714	153
7	eslicarbazepine or eslicarbazepine acetate or BIA 2 093 or Aptiom or ESL or Exalief or SEP 0002093 or SEP 2093 or Stedesa or Zebenix	340
8	gabapentin or CI 9451 or CI-9451 or CI9451 or Gabapen or GOE 3450 or GOE-3450 or GOE3450 or Neurontin	2654
9	lacosamide or "ADD 234037" or ADD-234037 or ADD234037 or Erlosamide or Harkoseride or Vimpat or SPM 927 or SPM-927 or SPM927 or SPM929 or SPM 929 or SPM-929	305
10	lamotrigine or Lamictal or Lamiktal or bw 430c or bw-430c or bw430c or crisomet	1373
11	levetiracetam or Keppra or L-059 or L059 or L 059 or SIB-S1 or SIB S1 or SIBS1 or UCB-059 or UCB 059 or UCB059 or UCB-22059 or UCB22059 or UCB 22059 or UCB-L059 or UCB L059 or UCBL059	4870
12	oxcarbazepine or GP 47680 or GP-47680 or GP47680 or KIN-493 or KIN493 or KIN 493 or NPC04 or NPC-04 or NPC 04 or TRI 476 or TRI-476 or TRI476 or Trileptal	709
13	perampanel or Fycompa or E 2007 or E-2007 or E2007 or ER-15505590	26022
14	pregabalin or Lyrica or CI 1008 or CI-1008 or CI1008 or Isobutylgaba or PD 144723 or PD-144723 or PD144723	2663
15	topiramate or Topamax or Topimax or Topina or Epitomax or KW-6485 or KW 6485 or KW6485 or KW-6485P or KW6485P or KW 6485P or MCN-4853 or MCN 4853 or MCN4953 or RWJ17021 or RWJ-17021 or RWJ 17021	1576
16	zonisamide or Zonegran or Trerief or Tremodel or Kinaplase or AD-810 or AD 810 or AD810 or AD-810N or AD 810N or AD810N or CI912 or CI-912 or CI 912 or PD 110843 or PD-110843 or PD110843	1684
17	valproic acid or sodium valproate or valproate sodium or divalproex sodium or valproate semisodium or Ergenyl or Divalproex or Depakote or Epival or K 828 or K-828 or K828 or K 828AB or K828AB or K-828AB or K 828SP or K828SP or K-828SP or CT-010 or CT 010 or CT010 or LA 40220 or LA40220 or LA-40220	5903
18	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	42694
19	#4 AND #18	1845 (Treffer in „Trials“)

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchstrategie für den indirekten Vergleich und die Anzahl der Treffer in den einzelnen Datenbanken ist vollständig inhaltsgleich zum direkten Vergleich (siehe Anhang 4-A1). Unterschiede im Hinblick auf die Informationsbeschaffung bestehen zwischen direktem Vergleich und indirektem Vergleich ausschließlich hinsichtlich des Einschlusses relevanter Studien (vgl. Anhang 4-C und Anhang 4-D).

Auf eine erneute Darstellung der Suchstrategien wird daher zur Vermeidung unnötiger Redundanzen verzichtet. Unabhängig davon sind die gefundenen Treffer für Anhang 4-A2 an entsprechender Stelle in Modul 5 dokumentiert.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ 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

Die Suche wurde für Studien für den direkten und indirekten Vergleich identisch durchgeführt und anhand der Ein- und Ausschlussgründe individuell angepasst.

Tabelle 4-152 (Anhang): Zusammenfassung zur Anzahl der Treffer/Studien in den einzelnen Studienregistern

Wirkstoff	**Studienregister**		
	clinicaltrials.gov	**EU-CTR**	**WHO ICTRP**
Cenobamat	12	5	15
Brivaracetam	36	21	56
Eslicarbazepin	56	25	88
Gabapentin	18	63	634
Lacosamid	58	46	127
Lamotrigin	61	47	233
Levetiracetam	108	86	396
Oxcarbazepin	41	44	81
Perampanel	20	19	108
Pregabalin	42	130	858
Topiramat	47	40	377
Valproinsäure	88	66	572
Zonisamid	21	24	107
Summe	**608**	**616**	**3.652**
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization			

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich

Tabelle 4-153 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Cenobamat)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	Cenobamate OR YKP3089 OR XCorpi
Treffer	**12**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-154 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Brivaracetam)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	brivaracetam OR (UCB 34714) OR Briviact | Epilepsy
Treffer	**36**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-155 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Eslicarbazepin)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	eslicarbazepine or eslicarbazepine acetate | Epilepsy
Treffer	**56**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Gabapentin)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	gabapentin | Epilepsy
Treffer	**18**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Lacosamid)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	lacosamide or Vimpat | Epilepsy
Treffer	**58**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Lamotrigin)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	lamotrigine or Lamictal | Epilepsy
Treffer	**61**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-159 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Levetiracetam)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	Levetiracetam or Keppra | Epilepsy
Treffer	**108**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-160 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Oxcarbazepin)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	oxcarbazepine OR GP 47680 OR GP47680 OR GP-47680 OR KIN-493 OR KIN493 OR KIN 493 OR NPC 04 OR NPC-04 OR NPC04 OR TRI 476 OR TRI476 OR TRI-476 OR Trileptal OR SRx-504 OR SRx504 OR SRx 504 OR Epliga OR OXC-XR OR OXCXR OR OXC XR OR Oxcarbazepine QD OR OxcarbazepineQD OR Oxcarbazepine-QD OR Oxtellar XR OR Oxtellar-XR OR OxtellarXR OR SPN 604 OR SPN604 OR SPN-604 OR SPN-804 OR SPN804 OR SPN 804
Treffer	**41**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-161 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Perampanel)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	perampanel or Fycompa | Epilepsy
Treffer	**20**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-162. (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Pregabalin)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	Pregabalin OR NVK-009 OR NVK009 OR NVK 009 OR NVK009-0001 OR NVK009 0001 OR NVK009 0001 OR CI 1008 OR CI-1008 OR CI1008 OR Isobutylgaba OR Lyrica OR PD144723 OR PD-144723 OR PD 144723 OR GLA5PR OR GLA5PR GLARS OR GLA5PR-GLARS OR GLA5PRGLARS| Epilepsy OR Seizures[b]
Treffer	**42**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y) [b] aufgrund der Vielzahl der Treffer in anderen Anwendungsgebieten auf die Indikation „Epilepsy“ eingeschränkt	

Tabelle 4-163 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Topiramat)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	topiramate or Topamax | Epilepsy
Treffer	**47**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-164 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Valproinsäure)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.08.2020
Suchstrategie[a]	valproic acid OR CS-1 OR CS1 OR CS 1 OR CT-010 OR CT010 OR CT 010 | Epilepsy OR Seizures[b]
Treffer	**88**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y) [b] aufgrund der Vielzahl der Treffer in anderen Anwendungsgebieten auf die Indikation „Epilepsy“ eingeschränkt	

Tabelle 4-165 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov (Zonisamid)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	zonisamide or Zonegran | Epilepsy
Treffer	**21**
[a] Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Tabelle 4-166 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Cenobamat)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07.04.2021
Suchstrategie[a]	YKP3089
Treffer	**5**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-167 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Brivaracetam)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Brivaracetam
Treffer	**21**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-168 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Eslicarbazepin)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Eslicarbazepine
Treffer	**25**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-169 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Gabapentin)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Gabapentin
Treffer	**63**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-170 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Lacosamid)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Lacosamide
Treffer	**46**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-171 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Lamotrigin)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Lamotrigine
Treffer	**47**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-172 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Levetiracetam)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	levetiracetam
Treffer	**86**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-173 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Oxcarbazepin)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	oxcarbazepine OR (GP 47680) OR GP47680 OR GP-47680 OR KIN-493 OR KIN493 OR (KIN 493) OR (NPC 04) OR NPC-04 OR NPC04 OR (TRI 476) OR TRI476 OR TRI-476 OR Trileptal OR SRx-504 OR SRx504 OR (SRx 504) OR Epliga OR OXC-XR OR OXCXR OR (OXC XR) OR (Oxcarbazepine QD) OR OxcarbazepineQD OR Oxcarbazepine-QD OR (Oxtellar XR) OR Oxtellar-XR OR OxtellarXR OR (SPN 604) OR SPN604 OR SPN-604 OR SPN-804 OR SPN804 OR (SPN 804)
Treffer	**44**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-174 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Perampanel)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Perampanel
Treffer	**19**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-175 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Pregabalin)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Pregabalin OR (NVK-009) OR NVK009 OR (NVK 009) OR (NVK009-0001) OR (NVK009 0001) OR (NVK0090001) OR (CI 1008) OR (CI-1008) OR (CI1008) OR Isobutylgaba OR Lyrica OR (PD144723) OR (PD-144723) OR (PD 144723) OR (GLA5PR) OR (GLA5PR GLARS) OR (GLA5PR-GLARS) OR (GLA5PRGLARS) OR (GLA5PR GLARS-NF1) OR (GLA5PR GLARSNF1) OR (GLA5PR GLARS NF1) OR (GLA5PR GLARS-NF3) OR (GLA5PR GLARSNF3) OR (GLA5PR GLARS NF3) OR (Pregabalin GLARS) OR PregabalinGLARS OR Pregabalin-GLARS OR Pregabalin-QD OR (Pregabalin QD) OR PregabalinQD
Treffer	**130**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-176 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Topiramat)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Topiramate
Treffer	**40**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-177 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Valproinsäure)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	valproate
Treffer	**66**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-178 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR (Zonisamid)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.04.2021
Suchstrategie[a]	Zonisamide
Treffer	**24**
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Tabelle 4-179 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Cenobamat)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	Cenobamat or Xcorpi or X-corpi or YKP-3089 or YKP 3089 or YKP3089
Treffer	**31 Treffer in 15 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-180 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Brivaracetam)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	brivaracetam or briviact or UCB 34714 or UCB 34714 or UCB34714
Treffer	**181 Treffer in 56 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-181 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Eslicarbazepin)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	eslicarbazepine or eslicarbazepine acetate or BIA 2 093 or Aptiom or ESL or Exalief or SEP 0002093 or SEP 2093 or Stedesa or Zebenix
Treffer	**207 Treffer in 88 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-182 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Gabapentin)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	gabapentin or CI 9451 or CI-9451 or CI9451 or Gabapen or GOE 3450 or GOE-3450 or GOE3450 or Neurontin
Treffer	**663 Treffer in 634 Studien**

[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).

Tabelle 4-183 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Lacosamid)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	lacosamide or “ADD 234037” or ADD-234037 or ADD234037 or Erlosamide or Harkoseride or Vimpat or SPM 927 or SPM-927 or SPM927 or SPM929 or SPM 929 or SPM-929
Treffer	**349 Treffer in 127 Studien**

[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).

Tabelle 4-184 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Lamotrigin)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	lamotrigine or Lamictal or Lamiktal or bw 430c or bw-430c or bw430c or crisomet
Treffer	**275 Treffer in 233 Studien**

[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).

Tabelle 4-185 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Levetiracetam)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	Levetiracetam or Keppra or UCB-L059 or UCB-059
Treffer	**501 Treffer in 396 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-186 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Oxcarbazepin)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	oxcarbazepine or GP 47680 or GP-47680 or GP47680 or KIN-493 or KIN493 or KIN 493 or NPC04 or NPC-04 or NPC 04 or TRI 476 or TRI-476 or TRI476 or Trileptal
Treffer	**85 Treffer in 81 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-187 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Perampanel)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	Perampanel or Fycompa or E-2007 or ER-1555055-90
Treffer	**221 Treffer in 108 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-188 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Pregabalin)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	pregabalin or Lyrica or CI 1008 or PD 144723
Treffer	**1152 Treffer in 858 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-189 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Topiramat)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	topiramate or Topamax or Topimax or Topina or Epitomax or KW-6485 or KW 6485 or KW6485 or KW-6485P or KW6485P or KW 6485P or MCN-4853 or MCN 4853 or MCN4953 or RWJ17021 or RWJ-17021 or RWJ 17021
Treffer	**444 Treffer in 377 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-190 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Valproinsäure)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	valproic acid or sodium valproate or valproate sodium or divalproex sodium or valproate semisodium or Ergenyl or Divalproex or Depakote or Epival or K 828 or K-828 or K828 or K 828AB or K828AB or K-828AB or K 828SP or K828SP or K-828SP or CT-010 or CT 010 or CT010 or LA 40220 or LA40220 or LA-40220
Treffer	**677 Treffer in 572 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Tabelle 4-191 (Anhang): Dokumentation der Recherche in WHO-ICTRP (Zonisamid)

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	22.10.2020[1]
Suchstrategie	zonisamide or Zonegran or Trerief or Tremodel or Kinaplase or AD-810 or AD 810 or AD810 or AD-810N or AD 810N or AD810N or CI912 or CI-912 or CI 912 or PD 110843 or PD-110843 or PD110843
Treffer	**190 Treffer in 107 Studien**
[1]Da die WHO ICTRP Datenbank wiederholt und fortlaufend nicht zur Verfügung stand, konnte keine aktuellere Suche durchgeführt werden (Stand 13.04.2021).	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suchstrategie für den indirekten Vergleich und die Anzahl der Treffer in den einzelnen Studienregistern ist vollständig inhaltsgleich zum direkten Vergleich (siehe Anhang 4-B1). Unterschiede im Hinblick auf die Informationsbeschaffung bestehen zwischen direktem Vergleich und indirektem Vergleich ausschließlich hinsichtlich des Einschlusses relevanter Studien (vgl. Anhang 4-C und Anhang 4-D).

Auf eine erneute Darstellung der Suchstrategien wird daher zur Vermeidung unnötiger Redundanzen verzichtet. Unabhängig davon sind die gefundenen Treffer für Anhang 4-B2 an entsprechender Stelle in Modul 5 dokumentiert.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich

Tabelle 4-192 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich

Zitat	Titel	Ausschluss-grund
1	Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Neurology. 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322. doi: 10.1212/WNL.0000000000009530. Epub 2020 May 14. PMID: 32409485; PMCID: PMC7357293.	A6
2	Van Paesschen, W., Hirsch, E., Johnson, M., Falter, U., & von Rosenstiel, P. (2013). Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia*, *54*(1), 89–97. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03598.x	A6
3	French, J. A., Costantini, C., Brodsky, A., von Rosenstiel, P., & N01193 Study Group (2010). Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology*, *75*(6), 519–525. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec7f7f	A2
4	Ryvlin, P., Werhahn, K. J., Blaszczyk, B., Johnson, M. E., & Lu, S. (2014). Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *55*(1), 47–56. https://doi.org/10.1111/epi.12432	A2
5	Biton, V., Berkovic, S. F., Abou-Khalil, B., Sperling, M. R., Johnson, M. E., & Lu, S. (2014). Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *55*(1), 57–66. https://doi.org/10.1111/epi.12433	A2
6	Klein, P., Schiemann, J., Sperling, M. R., Whitesides, J., Liang, W., Stalvey, T., Brandt, C., & Kwan, P. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, *56*(12), 1890–1898. https://doi.org/10.1111/epi.13212	A2
7	Elger, C., Bialer, M., Cramer, J. A., Maia, J., Almeida, L., & Soares-da-Silva, P. (2007). Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, *48*(3), 497–504. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00984.x	A6

8	Anhut, H., Ashman, P., Feuerstein, T. J., Sauermann, W., Saunders, M., & Schmidt, B. (1994). Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia*, *35*(4), 795–801. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02513.x	A2
9	Binnie CD, Beintema DJ, Debets RMC, Van Emde Boas W, Meijer JWA, Meinardi H, et al. (1987): Seven day administration of lamotrigine in epilepsy: placebocontrolled add-on trial. Epilepsy Research; 1(3):202-8.	A6
10	Loiseau, P., Yuen, A. W., Duché, B., Ménager, T., & Arné-Bès, M. C. (1990). A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy research*, *7*(2), 136–145. https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90099-h	A6
11	Matsuo, F., Gay, P., Madsen, J., Tolman, K. G., Rollins, D. E., Risner, M. E., & Lai, A. A. (1996). Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia*, *37*(9), 857–862. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00038.x	A6
12	Boas, J., Dam, M., Friis, M. L., Kristensen, O., Pedersen, B., & Gallagher, J. (1996). Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. Acta neurologica Scandinavica, 94(4), 247–252. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb07060.x	A2
13	Jawad, S., Richens, A., Goodwin, G., & Yuen, W. C. (1989). Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*, *30*(3), 356–363. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05309.x	A2
14	Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Moore EL, et al. (1995): Lamotrigine: A six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. Journal of Epilepsy; 8(3):201-9.	A2
15	Schapel, G. J., Beran, R. G., Vajda, F. J., Berkovic, S. F., Mashford, M. L., Dunagan, F. M., Yuen, W. C., & Davies, G. (1993). Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 56(5), 448–453	A2
16	Smith, D., Baker, G., Davies, G., Dewey, M., & Chadwick, D. W. (1993). Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*, *34*(2), 312–322. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02417.x	A2
17	Sharief MK, Singh P, Sander JWAS, Patsalos PN, Shorvon SD (1996): Efficacy and tolerability study of ucb L059 in patients with refractory epilepsy. Journal of Epilepsy; 9(2):106-12.	A5
18	French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA (2003): Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology; 60(10):1631.	A6
19	Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA (2005): Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. Neurology; 64(3):475.	A6
20	Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. (2004): Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose–Response Study in Adults with Partial Seizures. Epilepsia; 45(1):20-7.	A6
21	Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim M-K, Lee SA, Lee SK, et al. (2009): Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Epilepsia; 50(3):464-74.	A6
22	Yen D-J, Yu H-Y, Guo Y-C, Chen C, Yiu C-H, Su M-S (2000): A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Adult Patients with Refractory Partial	A6

	Epilepsy. Epilepsia; 41(9):1162-6.	
23	Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, Van Oene J (2005): Time Course of Adverse Events in Patients with Localization-related Epilepsy Receiving Topiramate Added to Carbamazepine. Epilepsia; 46(5):648-53	A6
24	Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, et al. (2014): Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. Epilepsia; 55(7):1077-87.	A6
25	Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. (1996): Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. Epilepsy Research; 25(3):217-24.	A6
26	Korean Topiramate Study Group (1999): Topiramate in Medically Intractable Partial Epilepsies: Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Parallel Group Trial. Epilepsia; 40(12):1767-74.	A2
27	Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. (1996): Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate as Add-on Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 37(6):539-43.	A2
28	Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. (1996): Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate (600 mg Daily) for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy. Epilepsia; 37(8):763-8.	A2
29	Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. (1996): Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Neurology; 46(6):1678.	A2
30	Richens A, Ahmad S (1975): Controlled trial of sodium valproate in severe epilepsy. Br Med J; 4(5991):255-6.	A6
31	Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. (1993): Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. Epilepsy Research; 15(1):67-73.	A6
32	Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE (2001): Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology; 57(10):1774.	A6
33	Faught E. (1997). Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. Epilepsia, 38 Suppl 1, S24–S27. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb04513.x	A6
34	Fröscher, W., Schier, K. R., Hoffmann, M., Meyer, A., May, T. W., Rambeck, B., & Rösche, J. (2005). Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape, 7(3), 237–248.	A7
35	Gram L, Bentsen KD (1984): Controlled and Comparative Trials of Valproate Performed in Europe and Asia. Epilepsia; 25(s1):S32-S9.	A7
36	Hogan RE, Blatt I, Lawson B, Nagaraddi V, Fakhoury TA, Anders B, et al. (2014): Efficacy of once-daily extended-release topiramate (USL255): A subgroup analysis based on the level of treatment resistance. Epilepsy & Behavior; 41:136-9.	A2
37	Toledo, M., Whitesides, J., Schiemann, J., Johnson, M. E., Eckhardt, K., McDonough, B., Borghs, S., & Kwan, P. (2016). Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*, *57*(7), 1139–1151. https://doi.org/10.1111/epi.13416	A7
38	Tsounis, S., Kimiskidis, V. K., Kazis, D., Gkiatas, K., Garganis, K., Karageorgiou, K., Giannakodimos, S., Papathanasopoulos, P., Plaitakis, A., Papadimitriou, A.,	A6

	Lyras, L., & Emir, B. (2011). An open-label, add-on study of pregabalin in patients with partial seizures: a multicenter trial in Greece. *Seizure*, *20*(9), 701–705. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.022	
39	Korean Topiramate Study Group (1998): Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial of Topiramate Add-On Therapy in Medically Intractable Partial Epilepsies. J Korean Neurol Assoc; 16(6):809-19	A6
40	Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S (2014): Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia; 55(1):38-46.	A3
41	Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P, Group BIAIS (2009): Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. Epilepsia; 50(3):454-63.	A3
42	Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P (2010): Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. Epilepsy Research; 89(2):278-85.	A3
43	Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P, Group BIAIS (2009): Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. Acta Neurol Scand; 120(5):281-7.	A3
44	Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, et al. (2015): Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia; 56(2):244-53.	A3
45	Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S (2006): Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Psychiatry Clin Neurosci; 60(4):507-15.	A3
46	Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P (1991): Double-Blind Study of Gabapentin in the Treatment of Partial Seizures. Epilepsia; 32(4):539-42.	A3
47	UK Gabapentin Study Group (1990): Gabapentin in partial epilepsy. The Lancet; 335(8698):1114-7.	A3
48	Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ (1997): Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; 62(4):372.	A3
49	The US Gabapentin Study Group No.5 (1993): Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Neurology; 43(11):2292	A3
50	Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al. (2016): Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsy Research; 127:267-75.	A3
51	Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD (2007): Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia; 48(7):1308-17.	A3
52	Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. (2010): Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia; 51(6):958-67.	A3
53	Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert	A3

	D, et al. (2009): Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia; 50(3):443-53.	
54	Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J (2010): A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsy Research; 91(1):10-9.	A3
55	Naritoku DK, Vanlandingham K, Warnock CR (2007): Analysis of time to response of lamotrigine extended-release (LTG-XR) adjunctive therapy in subjects with intractable partial seizures. Epilepsia; 48(s6):248-380.	A3
56	Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, Meijer JWA, Meinardi H, Overweg J, et al. (1989): Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. Epilepsy Research; 4(3):222-9.	A3
57	Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, Leroy RF, Zielinski J, Mattson R, et al. (1994): Lamotrigine Therapy for Partial Seizures: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial. Epilepsia; 35(1):113-21.	A3
58	Sander JWAS, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC (1990): A randomized double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. Epilepsy Research; 6(3):221-6.	A3
59	Matsuo, F., Bergen, D., Faught, E., Messenheimer, J. A., Dren, A. T., Rudd, G. D., & Lineberry, C. G. (1993). Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. Neurology, 43(11), 2284–2291.	A2
60	Tsai J-J, Yen D-J, Hsih M-S, Chen S-S, Hiersemenzel R, Edrich P, et al. (2006): Efficacy and Safety of Levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Epilepsia; 47(1):72-81.	A3
61	Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, et al. (2015): Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. Psychiatry Clin Neurosci; 69(10):640-8.	A3
62	Betts T, Waegemans T, Crawford P (2000): A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure; 9(2):80-7.	A3
63	Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I (2000): Levetiracetam for partial seizures. Neurology; 55(2):236.	A3
64	Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. (2009): Efficacy and Safety of Levetiracetam (3,000 mg/Day) as an Adjunctive Therapy in Chinese Patients with Refractory Partial Seizures. European Neurology; 61(4):233-9.	A3
65	Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P, for the European Levetiracetam Study G (2000): Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Levetiracetam as Add-On Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 41(9):1179-86.	A3
66	Ben-Menachem E, Falter U (2000): Efficacy and Tolerability of Levetiracetam 3000 mg/d in Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Double-Blind, Responder-Selected Study Evaluating Monotherapy. Epilepsia; 41(10):1276-83.	A3
67	Peltola J, Coetzee C, Jimenez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavaskiy L, et al. (2009): Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia; 50(3):406-14.	A3
68	Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B, Otoul C, Wroe S (2002): Dose–response	A3

	effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. Epilepsy Research; 48(1):77-89.	
69	UCB Japan Co. Ltd. (2008): NCT00600509 - Clinical Study Summary (CSS). [Zugriff: 03.11.2020]. URL: https://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/N165_CSS_20080306.pdf.	A3
70	Wu X-Y, Hong Z, Wu X, Wu L-W, Wang X-F, Zhou D, et al. (2009): Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsia; 50(3):398-405.	A3
71	Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D (2008): Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. Epilepsy & Behavior; 12(2):305-10.	A3
72	Barcs G, Walker EB, Elger C, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. (2000): Oxcarbazepine Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial in Refractory Partial Epilepsy. Epilepsia; 41(12):1597-607.	A3
73	Supernus Pharmaceuticals I (2014): Evaluation of Efficacy and Safety of OXC XR as Adjunctive Therapy for Partial Seizures (PROSPER1). [Zugriff: 24.08.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00772603.	A3
74	Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et al. (2012): Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. Acta Neurol Scand; 125(1):8-15.	A3
75	French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. (2012): Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology; 79(6):589.	A3
76	French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. (2013): Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. Epilepsia; 54(1):117-25.	A3
77	Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. (2012): Randomized phase III study 306. Neurology; 78(18):1408.	A3
78	Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S (2018): Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. Acta Neurologica Scandinavica; 137(4):392-9.	A3
79	Pfizer (2005): Pregabalin Epilepsy Add-On Trial. [Zugriff: 24.08.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00141258.	A3
80	French J, Brandt C, Friedman D, Biton V, Knapp L, Pitman V, et al. (2014): Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia; 55(8):1220-8.	A3
81	Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA (2005): Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study. Epilepsia; 46(12):1926-36	A3
82	Zhang L, Huang J, Zhuang JH, Huang LQ, Zhao ZX (2011): Topiramate as an Adjunctive Treatment for Refractory Partial Epilepsy in the Elderly. Journal of International Medical Research; 39(2):408-15.	A3
83	Meador, K. J., Loring, D. W., Hulihan, J. F., Kamin, M., Karim, R., & CAPSS-027 Study Group (2003). Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. Neurology, 60(9), 1483–1488. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000063308.22506.19	A3
84	Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. (1996):	A3

	Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology; 46(6):1684.	
85	Gram L, Wulff K, Rasmussen KE, Flachs H, Würtz-Jørgensen A, Sommerbeck KW, et al. (1977): Valproate Sodium: A Controlled Clinical Trial Including Monitoring of Drug Levels. Epilepsia; 18(2):141-8.	A3
86	Crawford P, Chadwick D (1986): A comparative study of progabide, valproate, and placebo as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 49(11):1251-7.	A3
87	Iivanainen M, Waltimo O, Tokola O, Parantainen J, Tamminen M, Allonen H, et al. (1990): A controlled study with taltrimide and sodium valproate: valproate effective in partial epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica; 82(2):121-5.	A3
88	Willmore LJ, Shu V, Wallin B (1996): Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. Neurology; 46(1):49.	A3
89	Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne Iii TR, Shellenberger MK (2004): Randomized, Controlled Clinical Trial of Zonisamide as Adjunctive Treatment for Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 45(6):610-7.	A3
90	Brodie MJ (2004): Zonisamide clinical trials: European experience. Seizure - European Journal of Epilepsy; 13:S66-S70.	A3
91	Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitenskyy V, Lucas C (2005): Dose-dependent Safety and Efficacy of Zonisamide: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 46(1):31-41.	A3
92	Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. (2011): Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Adult Patients with Refractory Partial-Onset Epilepsy. Clinical Drug Investigation; 31(4):221-9.	A3
93	Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE (2001): Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology; 57(10):1774.	A3
94	Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. (2020): Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. The Lancet Neurology; 19(1):38-48.	A3

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – Komparator nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design
A6 – Dauer der Erhaltungsphase < 12 Wochen
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
A8 – Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-193 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente (bibliografische Literaturrecherche) – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den indirekten Vergleich

Zitat	Titel	Ausschluss-grund
1	Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Neurology. 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322. doi: 10.1212/WNL.0000000000009530. Epub 2020 May 14. PMID: 32409485; PMCID: PMC7357293.	A6
2	Van Paesschen, W., Hirsch, E., Johnson, M., Falter, U., & von Rosenstiel, P. (2013). Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia*, *54*(1), 89–97. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03598.x	A6
3	French, J. A., Costantini, C., Brodsky, A., von Rosenstiel, P., & N01193 Study Group (2010). Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology*, *75*(6), 519–525. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec7f7f	A2
4	Ryvlin, P., Werhahn, K. J., Blaszczyk, B., Johnson, M. E., & Lu, S. (2014). Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *55*(1), 47–56. https://doi.org/10.1111/epi.12432	A2
5	Biton, V., Berkovic, S. F., Abou-Khalil, B., Sperling, M. R., Johnson, M. E., & Lu, S. (2014). Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, *55*(1), 57–66. https://doi.org/10.1111/epi.12433	A2
6	Klein, P., Schiemann, J., Sperling, M. R., Whitesides, J., Liang, W., Stalvey, T., Brandt, C., & Kwan, P. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, *56*(12), 1890–1898. https://doi.org/10.1111/epi.13212	A2
7	Elger, C., Bialer, M., Cramer, J. A., Maia, J., Almeida, L., & Soares-da-Silva, P. (2007). Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, *48*(3), 497–504. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00984.x	A6
8	Anhut, H., Ashman, P., Feuerstein, T. J., Sauermann, W., Saunders, M., & Schmidt, B. (1994). Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia*, *35*(4), 795–801. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02513.x	A2
9	Binnie CD, Beintema DJ, Debets RMC, Van Emde Boas W, Meijer JWA, Meinardi H, et al. (1987): Seven day administration of lamotrigine in epilepsy: placebocontrolled add-on trial. Epilepsy Research; 1(3):202-8.	A6
10	Loiseau, P., Yuen, A. W., Duché, B., Ménager, T., & Arné-Bès, M. C. (1990). A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy research*, *7*(2), 136–145. https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90099-h	A6
11	Matsuo, F., Gay, P., Madsen, J., Tolman, K. G., Rollins, D. E., Risner, M. E., & Lai, A. A. (1996). Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy:	A6

	a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia*, *37*(9), 857–862. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00038.x	
12	Boas, J., Dam, M., Friis, M. L., Kristensen, O., Pedersen, B., & Gallagher, J. (1996). Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. Acta neurologica Scandinavica, 94(4), 247–252. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb07060.x	A2
13	Jawad, S., Richens, A., Goodwin, G., & Yuen, W. C. (1989). Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*, *30*(3), 356–363. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05309.x	A2
14	Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F, Messenheimer JA, Faught E, Moore EL, et al. (1995): Lamotrigine: A six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. Journal of Epilepsy; 8(3):201-9.	A2
15	Schapel, G. J., Beran, R. G., Vajda, F. J., Berkovic, S. F., Mashford, M. L., Dunagan, F. M., Yuen, W. C., & Davies, G. (1993). Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 56(5), 448–453	A2
16	Smith, D., Baker, G., Davies, G., Dewey, M., & Chadwick, D. W. (1993). Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*, *34*(2), 312–322. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02417.x	A2
17	Sharief MK, Singh P, Sander JWAS, Patsalos PN, Shorvon SD (1996): Efficacy and tolerability study of ucb L059 in patients with refractory epilepsy. Journal of Epilepsy; 9(2):106-12.	A5
18	French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA (2003): Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology; 60(10):1631.	A6
19	Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA (2005): Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. Neurology; 64(3):475.	A6
20	Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. (2004): Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose–Response Study in Adults with Partial Seizures. Epilepsia; 45(1):20-7.	A6
21	Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim M-K, Lee SA, Lee SK, et al. (2009): Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Epilepsia; 50(3):464-74.	A6
22	Yen D-J, Yu H-Y, Guo Y-C, Chen C, Yiu C-H, Su M-S (2000): A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Topiramate in Adult Patients with Refractory Partial Epilepsy. Epilepsia; 41(9):1162-6.	A6
23	Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, Van Oene J (2005): Time Course of Adverse Events in Patients with Localization-related Epilepsy Receiving Topiramate Added to Carbamazepine. Epilepsia; 46(5):648-53	A6
24	Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, et al. (2014): Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. Epilepsia; 55(7):1077-87.	A6
25	Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. (1996): Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. Epilepsy Research; 25(3):217-24.	A6
26	Korean Topiramate Study G (1999): Topiramate in Medically Intractable Partial Epilepsies: Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Parallel Group Trial.	A2

	Epilepsia; 40(12):1767-74.	
27	Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. (1996): Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate as Add-on Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures. Epilepsia; 37(6):539-43.	A2
28	Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. (1996): Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate (600 mg Daily) for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy. Epilepsia; 37(8):763-8.	A2
29	Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. (1996): Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Neurology; 46(6):1678.	A2
30	Richens A, Ahmad S (1975): Controlled trial of sodium valproate in severe epilepsy. Br Med J; 4(5991):255-6.	A6
31	Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. (1993): Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. Epilepsy Research; 15(1):67-73.	A6
32	Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE (2001): Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. Neurology; 57(10):1774.	A6
33	Faught E. (1997). Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. Epilepsia, 38 Suppl 1, S24–S27. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb04513.x	A6
34	Fröscher, W., Schier, K. R., Hoffmann, M., Meyer, A., May, T. W., Rambeck, B., & Rösche, J. (2005). Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape, 7(3), 237–248.	A7
35	Gram L, Bentsen KD (1984): Controlled and Comparative Trials of Valproate Performed in Europe and Asia. Epilepsia; 25(s1):S32-S9.	A7
36	Hogan RE, Blatt I, Lawson B, Nagaraddi V, Fakhoury TA, Anders B, et al. (2014): Efficacy of once-daily extended-release topiramate (USL255): A subgroup analysis based on the level of treatment resistance. Epilepsy & Behavior; 41:136-9.	A2
37	Toledo, M., Whitesides, J., Schiemann, J., Johnson, M. E., Eckhardt, K., McDonough, B., Borghs, S., & Kwan, P. (2016). Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*, *57*(7), 1139–1151. https://doi.org/10.1111/epi.13416	A7
38	Tsounis, S., Kimiskidis, V. K., Kazis, D., Gkiatas, K., Garganis, K., Karageorgiou, K., Giannakodimos, S., Papathanasopoulos, P., Plaitakis, A., Papadimitriou, A., Lyras, L., & Emir, B. (2011). An open-label, add-on study of pregabalin in patients with partial seizures: a multicenter trial in Greece. *Seizure*, *20*(9), 701–705. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.022	A6
39	(1998): : Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial of Topiramate Add-On Therapy in Medically Intractable Partial Epilepsies. J Korean Neurol Assoc; 16(6):809-19	A6

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – Komparator nicht wie definiert
A4 – kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – keine Studie im RCT-Design

A6 – Dauer der Erhaltungsphase < 12 Wochen
A7 – keine Volltextpublikation verfügbar; Meta-Analyse auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
A8 – Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

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 und 4-D2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten und indirekten Vergleich

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und um Redundanzen zu vermeiden, werden die ausgeschlossenen Registereinträge für die Suche nach Studien für den direkten und indirekten Vergleich in den folgenden Tabellen gemeinsam dargestellt.

Tabelle 4-194 (Anhang): Suche nach RCT für den direkten und für den indirekten Vergleich – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in clinicaltrials.gov)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): EP0065 2016-002452-25 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects >= 1 Month < 16 Years of Age With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03405714). Stand des Eintrags: 19.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03405714	NCT03405714	A1	A1
2	UCB Biopharma SRL (2020): N01269 2020-002750-24 (EudraCT Number) - A Randomized, Dose-Finding and Confirmatory, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Multicenter Study With a 2 Stage Adaptive Design and Randomized Withdrawal to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brivaracetam as Monotherapy in Patients 2 to 25 Years of Age With Childhood Absence Epilepsy or Juvenile Absence Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04666610). Stand des Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04666610	NCT04666610	A2	A2
3	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): N01317 - Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03532516). Stand des Eintrags: 24.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03532516	NCT03532516	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): EP0087 - A Multicenter, Open-Label, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam Administered Intravenously as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting - ClinicalTrials.gov (NCT03021018). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03021018	NCT03021018	A2	A2
5	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2011): N01379 2010-020345-27 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects Aged 16 Years or Older With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01339559). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01339559	NCT01339559	A5	A5
6	UCB Pharma SA (2012): N01372 2012-000827-42 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects Aged 16 Years or Older With Epilepsy Phase 3b - ClinicalTrials.gov (NCT01728077). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01728077	NCT01728077	A5	A5
7	UCB Pharma SA (2007): N01254 2006-006346-34 (EudraCT Number) - An International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Flexible Dose Study: Evaluation of the Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects (â‰¥ 16 to 70 Years Old) Suffering From Localization-related or Generalized Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00504881). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00504881	NCT00504881	A2	E
8	UCB Pharma SA (2011): N01266 2011-000374-60 (EudraCT Number) - Open-label, Single-arm, Multicenter, Long-term Study to Evaluate Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Subjects With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01364597). Stand des Eintrags: 26.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01364597	NCT01364597	A1	A1
9	UCB Pharma (2005): N01125 2004-002140-10 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter, Follow-up Trial to Evaluate Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at a Flexible Dose up to a Maximum of 200 mg/Day in Subjects Aged 16 Years or Older Suffering From Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00175916). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175916	NCT00175916	A5	A5
10	UCB Pharma (2007): N01263 2006-006536-22 (EudraCT Number) - Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects From â‰¥1 Month to <16 Years Old With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00422422). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00422422	NCT00422422	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
11	UCB PHARMA Inc. (US) (2005): N01199 - An Open-label, Multi-center, Follow-up Trial to Evaluate Long Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at a Flexible Dose up to a Maximum of 200 mg/Day in Subjects Aged 16 Years or Older Suffering From Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00150800). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150800	NCT00150800	A5	A5
12	UCB Pharma (2007): N01172 - A Multi-Center, Open-Label, Unilateral Interaction Study of Ucb 34714 on Stable Phenytoin Monotherapy During a 45 Day b.i.d. Administration Period in 15 Adult Subjects Suffering From Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00426673). Stand des Eintrags: 10.03.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00426673	NCT00426673	A5	A5
13	UCB Biopharma S.P.R.L. (2016): EP0077 - A 12-Month Noninterventional, Postmarketing, Multicenter Study to Evaluate the Effectiveness of BriviactÂ® (Brivaracetam) as Adjunctive Therapy in Patients With Epilepsy With Partial-onset Seizures in Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT02687711). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02687711	NCT02687711	A5	A5
14	Rosenfeld, William E., M.D. (2018): SAIRB-18-0016 - Does BRV Have a Faster Onset Time and Greater Effect Than LEV in Epilepsy Patients?: A Prospective, Randomized, Crossover, Double-blind, Controlled Intravenous Study Using the PPR as a Pharmacodynamic Efficacy Endpoint - ClinicalTrials.gov (NCT03580707). Stand des Eintrags: 26.03.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03580707	NCT03580707	A2	A2
15	UCB Biopharma SRL (2021): EP0156 2020-003664-29 (EudraCT Number) - Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Study Participants With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04715646). Stand des Eintrags: 26.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04715646	NCT04715646	A1	A1
16	UCB Pharma (2006): N01069 Protocol Number RPCE02D2304 - A Placebo-controlled, Single-blind, Multi-center Study to Explore the Photoparoxysmal Response in Photosensitive Epileptic Subjects After One Single Oral Dose of Brivaracetam in Capsules. - ClinicalTrials.gov (NCT00401648). Stand des Eintrags: 01.12.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00401648	NCT00401648	A1	A1
17	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): UP0070 2018-001941-16 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - ClinicalTrials.gov (NCT03695094). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03695094	NCT03695094	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
18	UCB Pharma (2008): N01315 2008-001433-98 (EudraCT Number) - An Open-label, Multinational, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used at a Flexible Dose up to a Maximum of 200 mg/Day in Subjects Aged 16 Years or Older Suffering From Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00761774). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00761774	NCT00761774	A5	A5
19	UCB Pharma SA (2012): N01395 2011-005177-23 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects With Epilepsy Switching From Levetiracetam to Brivaracetam Due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects Phase 3b - ClinicalTrials.gov (NCT01653262). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01653262	NCT01653262	A4	A4
20	UCB Pharma (2011): N01258 2008-004714-27 (EudraCT Number) - A Multi-center, Open-label, Four-arm, Randomized Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects From 16 to 70 Years Suffering From Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01405508). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01405508	NCT01405508	A2	A2
21	UCB Pharma (2005): N01193 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 4 Parallel Groups, Dose-ranging Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at Doses of 5, 20 and 50 mg/Day in b.i.d. Administration (Oral Tablets of 2.5 or 10 mg) for a Maximum of 7 Weeks in Subjects From 16 to 65 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized - ClinicalTrials.gov (NCT00175825). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175825	NCT00175825	A2	E
22	UCB Pharma (2005): N01114 2004-001856-35 (EudraCT Number) - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 3 Parallel Groups, Dose-ranging Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ucb 34714 Used as Adjunctive Treatment at Doses of 50 and 150 mg/Day in b.i.d. Administration (Oral Capsules of 25 mg) for a Maximum of 12 Weeks in Subjects From 16 to 65 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized - ClinicalTrials.gov (NCT00175929). Stand des Eintrags: 13.04.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175929	NCT00175929	A2	E
23	UCB Biopharma SRL (2017): EP0083 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Subjects (>=16 to 80 Years of Age) With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT03083665). Stand des Eintrags: 02.04.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03083665	NCT03083665	A7	A7

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
24	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2018): MP-02-2-18-6766 - Brivaracetam: a Prospective and Multicentre Post-marketing Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT03517423). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03517423	NCT03517423	A5	A5
25	UCB Pharma SA (2007): N01252 2006-006344-59 (EudraCT Number) - A Multi-center, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (>= 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00490035). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00490035	NCT00490035	A2	E
26	UCB Pharma (2007): N01253 2006-006345-14 (EudraCT Number) - An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (>= 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00464269). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00464269	NCT00464269	A2	E
27	UCB Pharma (2008): N01276 2008-000144-14 (EudraCT Number) - An International, Double-blind, Randomized, Multi-center, Parallel Group, Historical-control Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (â‰¥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT00698581). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00698581	NCT00698581	A3	A3
28	UCB Pharma (2008): N01306 RPCE07F1216 2008-000145-58 (EudraCT Number) - An International, Double-blind, Randomized, Multi-center, Parallel Group, Historical-control Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (â‰¥ 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization. - ClinicalTrials.gov (NCT00699283). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00699283	NCT00699283	A3	A3
29	UCB Pharma (2010): N01358 2010-019361-28 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (â‰¥16 to 80 Years Old) With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01261325). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01261325	NCT01261325	A2	E
30	UCB Pharma (2008): N01297 - Randomized, Comparative, Double-blind, Placebo-controlled, Triple-dummy, Four-way Cross-over Study to Investigate Neurocognitive Effects of Brivaracetam in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00736931). Stand des Eintrags: 28.05.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00736931	NCT00736931	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
31	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): EP0118 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects >=16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT03685630). Stand des Eintrags: 26.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03685630	NCT03685630	A2	A2
32	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): EP0085 - An Open-Label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects >=16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT03250377). Stand des Eintrags: 02.04.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03250377	NCT03250377	A5	A5
33	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT03196466). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
34	UCB Pharma SA (2006): N01187 2006-000169-12 (EudraCT Number) - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment for 12 Weeks in Adolescent and Adult Patients (â‰¥16 Years) With Genetically Ascertained Unverricht-Lundborg Disease - ClinicalTrials.gov (NCT00357669). Stand des Eintrags: 18.05.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00357669	NCT00357669	A1	A1
35	UCB Pharma (2006): N01236 2006-001536-46 (EudraCT Number) - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment for 12 Weeks in Adolescent and Adult Patients (â‰¥ 16 Years) With Genetically Ascertained Unverricht-Lundborg Disease - ClinicalTrials.gov (NCT00368251). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00368251	NCT00368251	A1	A1
36	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): N01349 2015-002756-27 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Neonates With Repeated Electroencephalographic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT03325439). Stand des Eintrags: 05.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03325439	NCT03325439	A1	A1
37	SK Life Science, Inc. (2020): YKP3089C037 - Relative Bioavailability of a Single 200 MG Dose Of Cenobamate (YKP3089) Given As An Oral Tablet Or As An Oral Suspension And The Effect Of Food On A Single 200 MG Dose Of Cenobamate Given As An Oral Suspension - ClinicalTrials.gov (NCT04690751). Stand des Eintrags: 11.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04690751	NCT04690751	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
38	SK Life Science, Inc. (2021): YKP3089C038 - A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of a Single Oral Dose of Cenobamate (YKP3089) in Subjects With Normal Hepatic Function and Subjects With Severe Hepatic Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT04791553). Stand des Eintrags: 10.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04791553	NCT04791553	A5	A5
39	SK Life Science, Inc. (2019): YKP3089C033 - A Multicenter Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT03961568). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03961568	NCT03961568	A1	A1
40	SK Life Science, Inc. (2020): C013, C017, C021 EAP - Cenobamate Expanded Access Program (EAP) - ClinicalTrials.gov (NCT04513860). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04513860	NCT04513860	A5	A5
41	SK Life Science, Inc. (2015): YKP3089C021 - An Open Label, Multicenter, Safety and Pharmacokinetic Study of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT02535091). Stand des Eintrags: 24.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02535091	NCT02535091	A5	A5
42	SK Life Science, Inc. (2018): YKP3089C025 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects With PGTC Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT03678753). Stand des Eintrags: 14.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678753	NCT03678753	A1	A1
43	SK Life Science, Inc. (2011): YKP3089C013 - A Phase 2 Multicenter, Double-blind, Randomized, Adjunctive, Placebo-controlled Trial With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of YKP3089 in Subjects With Treatment Resistant Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01397968). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01397968	NCT01397968	A3	E
44	SK Life Science, Inc. (2013): YKP3089C017 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension - ClinicalTrials.gov (NCT01866111). Stand des Eintrags: 20.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866111	NCT01866111	A3	E
45	SK Life Science, Inc. (2020): YKP3089C035 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension - ClinicalTrials.gov (NCT04557085). Stand des Eintrags: 21.09.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04557085	NCT04557085	A7	A7

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
46	SK Life Science, Inc. (2008): AA40616 - Pharmacodynamic Evaluation of YKP3089 in Epilepsy Patients With a Photo-induced Paroxysmal EEG-Response: Proof of Principle - ClinicalTrials.gov (NCT00616148). Stand des Eintrags: 31.01.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00616148	NCT00616148	A1	A1
47	SK Life Science, Inc. (2017): YKP3089C026 - The Effect of Multiple Doses of Cenobamate (YKP3089) on the Single Dose Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates (Midazolam, Warfarin, Omeprazole and Bupropion) Administered Orally in an Open-label, One-sequence Study in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03234699). Stand des Eintrags: 08.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03234699	NCT03234699	A4	A4
48	SK Life Science, Inc. (2017): YKP3089C024 - Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, 5-Way Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Cenobamate Relative to Alprazolam and Placebo When Administered Orally in Non-Dependent, Recreational Drug Users With Sedative Experience - ClinicalTrials.gov (NCT03509285). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03509285	NCT03509285	A5	A5
49	Sunovion (2010): 093-046 - Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT01091662). Stand des Eintrags: 24.10.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01091662	NCT01091662	A3	A3
50	Sunovion (2009): 093-045 - Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT00866775). Stand des Eintrags: 11.03.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00866775	NCT00866775	A3	A3
51	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-202 - Pharmacokinetics, Efficacy and Tolerability of BIA 2-093 in Children and Adolescents With Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02170064). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02170064	NCT02170064	A1	A1
52	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-303 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00957372). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00957372	NCT00957372	A2	E
53	Sunovion (2009): 093-050 - Long Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study - ClinicalTrials.gov (NCT00910247). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00910247	NCT00910247	A5	A5
54	Stanford University (2016): 34098 - Double-Blind, Randomized, Two Period Crossover Comparison of the Cognitive and Behavioral Effects of Eslicarbazepine Acetate and Carbamazepine in Healthy Adults - ClinicalTrials.gov	NCT02912364	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT02912364). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912364			
55	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-208 - Effects of Eslicarbazepine Acetate (Esl, Bia 2-093) on Cognitive Function in Children With Partial Onset Seizures: an add-on, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT01527513). Stand des Eintrags: 24.10.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01527513	NCT01527513	A1	A1
56	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-127 - A Phase I, Single Centre, Open, Randomised, Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine in Healthy Subject - ClinicalTrials.gov (NCT00900237). Stand des Eintrags: 19.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00900237	NCT00900237	A1	A1
57	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-130 - Comparative Bioavailability Study of Two Different Sources of Eslicarbazepine Acetate in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02284880). Stand des Eintrags: 12.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02284880	NCT02284880	A1	A1
58	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-104 - Tolerability and Pharmacokinetics of a Single 900 mg Oral Dose of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01678976). Stand des Eintrags: 08.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01678976	NCT01678976	A1	A1
59	Bial - Portela C S.A. (2011): BIA-2093-401 0140BI17.MPB (Other Identifier: SCOPE) 2009-012587-14 (EudraCT Number) - Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate (ESL) as Adjunctive Therapy for Partial Seizures in Elderly Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01422720). Stand des Eintrags: 07.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01422720	NCT01422720	A5	A5
60	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-128 - Effect of Repeated Administration of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) 800mg Once-daily on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00898560). Stand des Eintrags: 12.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00898560	NCT00898560	A1	A1
61	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-105 - Single-dose and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Its Metabolites in Healthy Elderly Subjects Compared With Those in Healthy Young Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02172755). Stand des Eintrags: 19.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172755	NCT02172755	A1	A1
62	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-302 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00957047). Stand des Eintrags:	NCT00957047	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	02.07.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00957047			
63	Centre Hospitalier Saint Joseph Saint Luc de Lyon (2019): ZEBRE - ZEBinix Retention Rate in Epilepsy in Elderly Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04221282). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04221282	NCT04221282	A7	A7
64	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-120 - A Phase-1, Open-label, Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200 mg and Topiramate 200 mg Following Multiple Dose Administrations in Healthy Male - ClinicalTrials.gov (NCT02283814). Stand des Eintrags: 22.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283814	NCT02283814	A1	A1
65	Bial - Portela C S.A. (2016): BIA-2093-126 - Effect of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Gliclazide in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02777671). Stand des Eintrags: 19.05.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02777671	NCT02777671	A1	A1
66	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-117 - Food Effect and Dosage Form Proportionality Study of Eslicarbazepine Acetate Market Formulation in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02288312). Stand des Eintrags: 08.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02288312	NCT02288312	A1	A1
67	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-123 - Effects of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) on Cognition and Psychomotor Function: Single-blind, Single-centre, Single and Multiple Dose, Fixed-order, Placebocontrolled Trial in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02284828). Stand des Eintrags: 10.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02284828	NCT02284828	A1	A1
68	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-103 - The Tolerability and Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single 800 mg Oral Dose of BIA 2-093 in Healthy Male Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02170649). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02170649	NCT02170649	A1	A1
69	Bial - Portela C S.A. (2017): BIA-2093-131 - A Single Center, Single Dose, Open Label, Laboratory Blind, Randomized, Three Period, Six Sequence, Crossover Study to Determine the Bioequivalence of Two Different Sources of Eslicarbazepine Acetate (800 mg) and to Assess the Dose Equivalence of Two Different Dose Strengths of Eslicarbazepine Acetate (200 and 800 mg) in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03116321). Stand des Eintrags: 17.04.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03116321	NCT03116321	A1	A1
70	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-107 - The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02172742). Stand des Eintrags: 31.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172742	NCT02172742	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
71	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-121 - Phase I, Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200mg and Phenytoin 300 mg Following Multiple Dose Administrations in Healthy Male Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02283827). Stand des Eintrags: 18.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283827	NCT02283827	A1	A1
72	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-124 - Effect of Repeated Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00987558). Stand des Eintrags: 13.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00987558	NCT00987558	A1	A1
73	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-118 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Multiple Ascending Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Eslicarbazepine Acetate in Adult Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01879332). Stand des Eintrags: 19.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01879332	NCT01879332	A1	A1
74	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-110 - Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01679002). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01679002	NCT01679002	A1	A1
75	Sunovion (2017): 093-701 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as First Add-on to Levetiracetam or Lamotrigine Monotherapy or as Later Adjunctive Treatment for Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Non-randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03116828). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03116828	NCT03116828	A5	A5
76	Sunovion (2017): SEP-093-364 - An Open-label Eslicarbazepine Acetate Long-term Safety and Tolerability Study in Children and Adolescents (4 - 17 Years) - ClinicalTrials.gov (NCT03108729). Stand des Eintrags: 16.01.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03108729	NCT03108729	A1	A1
77	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-101 - A Single Centre, Phase I, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic Profile and Effects on EEG of Single Rising Oral Doses of BIA 2-093 When Given to Healthy Male Adult Volunteers. - ClinicalTrials.gov (NCT02171195). Stand des Eintrags: 20.07.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02171195	NCT02171195	A1	A1
78	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-102 - A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Rising Multiple Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Steady State Pharmacokinetic Profile and CNS Effects of BIA 2-093, in Young Healthy Male Volunteers. - ClinicalTrials.gov (NCT02171234). Stand des Eintrags: 07.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02171234	NCT02171234	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
79	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-304 2008-002455-25 (EudraCT Number) - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00988429). Stand des Eintrags: 13.11.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00988429	NCT00988429	A2	E
80	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-113 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF TWO SINGLE AND MULTIPLE HIGH DOSE REGIMENS OF BIA 2-093 IN HEALTHY VOLUNTEERS - ClinicalTrials.gov (NCT01879345). Stand des Eintrags: 30.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01879345	NCT01879345	A1	A1
81	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-305 2007-001887-55 (EudraCT Number) - Efficacy and Safety Study of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2 093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in Children - ClinicalTrials.gov (NCT00988156). Stand des Eintrags: 13.11.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00988156	NCT00988156	A1	A1
82	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-116 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Open Label Active-controlled, 4-period Crossover Trial to Evaluate the Effect of Eslicarbazepine Acetate on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Men and Women - ClinicalTrials.gov (NCT02283788). Stand des Eintrags: 22.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283788	NCT02283788	A1	A1
83	Bial - Portela C S.A. (2015): BIA-2093-311/EXT - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Monotherapy for Patients With Newly Diagnosed Partial-onset Seizures: a Double-blind, Randomized, Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Study - Open-label ESL Extension - ClinicalTrials.gov (NCT02484001). Stand des Eintrags: 16.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02484001	NCT02484001	A1	A1
84	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-129 - Pharmacokinetic Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Carbamazepine in Healthy Subject - ClinicalTrials.gov (NCT02284854). Stand des Eintrags: 08.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02284854	NCT02284854	A1	A1
85	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-403 - A Non-Interventional, Prospective Study to Assess Seizure Control and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy to One Baseline Antiepileptic Drug, in Adults With Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT01532726). Stand des Eintrags: 06.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01532726	NCT01532726	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
86	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-301 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial. - ClinicalTrials.gov (NCT00957684). Stand des Eintrags: 02.07.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00957684	NCT00957684	A2	E
87	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-119 - A Phase 1, Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200mg and Lamotrigine 150mg Following Multiple Doses Administrations in Healthy Male Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02283801). Stand des Eintrags: 05.11.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283801	NCT02283801	A1	A1
88	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-111 - An Open-label, Multiple-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment. - ClinicalTrials.gov (NCT02281526). Stand des Eintrags: 12.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281526	NCT02281526	A1	A1
89	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-201 - A Placebo-controlled Study to Investigate Safety and Efficacy of BIA 2-093 in Controlling Refractory Partial Seizures When Added to Ongoing Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02170077). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02170077	NCT02170077	A2	E
90	Eisai GmbH (2017): E2093-M044-405 - An Open, Multicentric, Non-Interventional Observational Study Investigating Retention, Seizure Control and Tolerability in Epilepsy Patients With Partial Onset Seizures Receiving Eslicarbazepine Acetate (ESL) in Different Therapy Situations - ClinicalTrials.gov (NCT03082222). Stand des Eintrags: 12.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03082222	NCT03082222	A5	A5
91	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-109 - Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of an Oral Suspension and Two Tablet Formulations of BIA 2-093 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02279667). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02279667	NCT02279667	A1	A1
92	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-122 - Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Eslicarbazepine Acetate 400mg, 600mg and 800mg Tablets Clinical Trial Formulation (CTF) Versus the To-be-marketed Formulation (TBM) in Healthy Male and Female - ClinicalTrials.gov (NCT02283840). Stand des Eintrags: 10.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283840	NCT02283840	A1	A1
93	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-106 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT01878578). Stand des Eintrags: 27.02.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01878578	NCT01878578	A5	A5
94	Bial - Portela C S.A. (2010): BIA-2093-311 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Monotherapy for Patients With Newly Diagnosed Partial-onset Seizures:a Double-blind, Randomized, Active-	NCT01162460	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT01162460). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01162460			
95	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-115 - Disposition of Eslicarbazepine Acetate and Its Metabolites S-licarbazepine and R-licarbazepine Following Oral Administration in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02281591). Stand des Eintrags: 03.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281591	NCT02281591	A1	A1
96	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-112 - An Open-label, Single-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093 in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02281422). Stand des Eintrags: 31.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281422	NCT02281422	A1	A1
97	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-108 - The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Warfarin in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02287415). Stand des Eintrags: 01.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02287415	NCT02287415	A1	A1
98	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-114 - Effect of BIA 2-093 on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive in Healthy Female Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02281448). Stand des Eintrags: 03.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281448	NCT02281448	A1	A1
99	Andalusian Initiative for Advanced Therapies - FundaciÃ³n PÃºblica Andaluza Progreso y Salud (2015): FPS-ESL-2105-01 - Impact of Eslicarbazepine Acetate on Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk Factors - ClinicalTrials.gov (NCT02573272). Stand des Eintrags: 09.10.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573272	NCT02573272	A4	A4
100	Sunovion (2015): SEP093-451 - Ex-vivo Study to Evaluate Serum Free Thyroxine (FT4) and Free Triiodothyronine (FT3) Measurements Using Equilibrium Dialysis (ED) and Automated Kit Assay for Subjects Treated With Eslicarbazeine Acetate - ClinicalTrials.gov (NCT02491073). Stand des Eintrags: 07.02.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02491073	NCT02491073	A5	A5
101	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-212 - Double-blind Study in Paediatric Epileptic Subjects Aged From 5 to Less Than 8 Years to Compare the Subject Preference for ESL Suspension Formulation With Alternative Flavours - ClinicalTrials.gov (NCT02021461). Stand des Eintrags: 03.04.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02021461	NCT02021461	A1	A1
102	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01587339). Stand des Eintrags: 16.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01587339	NCT01587339	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
103	University Hospital, Rouen (2015): 2012/075/HP - Immunological and Viral Parameters in Patients Receiving Anti-epileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02556320). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02556320	NCT02556320	A4	A4
104	Sunovion (2015): SEP093-452 - An Exploratory Case-Control Study of Genetic and Clinical Factors for Serious Cutaneous Reactions Among Users of Eslicarbazepine Acetate - ClinicalTrials.gov (NCT02520557). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02520557	NCT02520557	A4	A4
105	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2008): A9451165 - A 52 Weeks, Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Gabapentin As Adjunctive Therapy In Pediatric Patients Who Have Completed The 12 Weeks Treatment In Study A9451162 (NCT00603473) - ClinicalTrials.gov (NCT00620555). Stand des Eintrags: 03.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00620555	NCT00620555	A1	A1
106	GlaxoSmithKline (2012): 116850 - Bioequivalence Study Between Two Medications for Administration of Oral Gabapentin in 300 mg Capsules in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01738893). Stand des Eintrags: 20.06.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01738893	NCT01738893	A1	A1
107	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A9451163 - Drug Use Investigation Of Gabapen - ClinicalTrials.gov (NCT00567268). Stand des Eintrags: 03.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00567268	NCT00567268	A5	A5
108	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2008): A9451162 - An Open-Label, Multicenter Study Evaluating, The Efficacy, Safety And Pharmacokinetics Of Gabapentin As Adjunctive Therapy In Pediatric Patients With Partial Seizures When Other Antiepileptics Do Not Provide Satisfactory Effects - ClinicalTrials.gov (NCT00603473). Stand des Eintrags: 03.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00603473	NCT00603473	A1	A1
109	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2011): A9451175 - Special Investigation Of Gabapen For Pediatric (Regulatory Post Marketing Commitment Plan) - ClinicalTrials.gov (NCT01441401). Stand des Eintrags: 03.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01441401	NCT01441401	A1	A1
110	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
111	University Hospital, Ghent (2013): EC/2013/210 2013-001157-27 (EudraCT Number) - A Single Centre, Single-blind, Randomized, Two-part, 6-way Cross-over Study to Investigate the Individual Bioequivalence of GabasandozÂ® Relative to NeurontinÂ® in Healthy Volunteers. - ClinicalTrials.gov (NCT01821235). Stand des Eintrags:	NCT01821235	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	29.01.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01821235			
112	SÃ£o Paulo State University (2016): OCTGab - Impact of Genetic Polymorphisms of OCT2 and OCTN1 on the Kinetic Disposition of Gabapentin in Patients Undergoing Chronic Use of the Drug - ClinicalTrials.gov (NCT02977208). Stand des Eintrags: 18.04.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02977208	NCT02977208	A3	A3
113	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081143 2007-003161-40 (EudraCT Number) 207103 (Other Identifier: Alias Study Number) - A Randomized, Double-blind, Parallel-group Multi-center Comparative Flexible-dose Trial Of Pregabalin Versus Gabapentin As Adjunctive Therapy In Subjects With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00537940). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00537940	NCT00537940	A3	A3
114	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
115	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2008): A9451169 - A Post-Marketing Clinical Pharmacokinetics Study Of Gabapentin In Japanese Epileptic Subjects With Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT00785772). Stand des Eintrags: 03.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00785772	NCT00785772	A4	A4
116	GlaxoSmithKline (2011): 113917 - Clinical and Economic Burden of Uncontrolled Epilepsy: Analyses From a Medicaid Database and a Private Health Plan Database - ClinicalTrials.gov (NCT01390909). Stand des Eintrags: 08.10.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01390909	NCT01390909	A4	A4
117	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT03196466). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
118	Mayo Clinic (2020): 19-006286 NCI-2020-01290 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC2072 19-006286 (Other Identifier: Mayo Clinic in Florida) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase IV, Prospective, Open-Label, Parallel Study Evaluating the Effect of an Adjunctive Anti-Seizure Medication Using a Glutamatergic Modulator in Patients With Focal Epilepsy and High-Grade Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT04650204). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04650204	NCT04650204	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
119	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2018): 2018-13 - Study of the Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03636958). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03636958	NCT03636958	A1	A1
120	Oslo University Hospital (2007): Ketogenic diet EudraCT:2006-001776-20 - Comparing Ketogenic Diet With the Most Appropriate Antiepileptic Drug- a Randomized Study of Children With Mental Retardation and Drug Resistant Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00552526). Stand des Eintrags: 19.03.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00552526	NCT00552526	A3	A3
121	GlaxoSmithKline (2010): 114790 WEUSRTP4931 (Other Identifier: GSK) - Risk of Cancer in Patients Exposed to Gabapentin in the GPRD - ClinicalTrials.gov (NCT01236053). Stand des Eintrags: 06.07.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01236053	NCT01236053	A4	A4
122	GlaxoSmithKline (2010): 114427 EPI40634 (Other Identifier: GSK) WEUSKOP4774 (Other Identifier: GSK) - Risk of Pancreatic Cancer and Renal Cancer in Patients Exposed to Gabapentin in the United Kingdom General Practice Research Database - ClinicalTrials.gov (NCT01138124). Stand des Eintrags: 30.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01138124	NCT01138124	A4	A4
123	UCB Pharma (2009): SP848 2011-001559-35 (EudraCT Number) - An Open-Label Study To Determine Safety, Tolerability And Efficacy Of Long -Term Oral Lacosamide (LCM) As Adjunctive Therapy In Children With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00938912). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00938912	NCT00938912	A1	A1
124	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2010): SP0962 2014-004375-23 (EudraCT Number) - An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Long-Term Oral Lacosamide for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01118962). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01118962	NCT01118962	A1	A1
125	Evan Fertig (2010): NEREG-002 - Phase IV Study of Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01175954). Stand des Eintrags: 14.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01175954	NCT01175954	A3	A3
126	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0982 2011-003100-21 (EudraCT Number) - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02408523).	NCT02408523	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02408523			
127	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2010): SP0961 2014-004379-22 (EudraCT Number) - An Open-Label Pilot Study to Assess the Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01118949). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01118949	NCT01118949	A1	A1
128	UCB Pharma (2013): SP0966 2012-001446-18 (EudraCT Number) - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS â‰¥1 MONTH TO <18 YEARS WITH EPILEPSY SYNDROMES ASSOCIATED WITH GENERALIZED SEIZURES. - ClinicalTrials.gov (NCT01969851). Stand des Eintrags: 07.05.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01969851	NCT01969851	A1	A1
129	UCB Pharma (2010): SP1007 2010-019268-35 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open Label Study to Evaluate the Tolerability, Safety and Efficacy of Lacosamide (200mg - 400mg/Day) as add-on Therapy for Patients With Partial Onset Epilepsy Using a Flexible Dose-escalation Schedule and Individualized Maintenance Doses - ClinicalTrials.gov (NCT01235403). Stand des Eintrags: 21.05.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01235403	NCT01235403	A5	A5
130	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): EP0012 2012-001770-29 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02408549). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02408549	NCT02408549	A1	A1
131	UCB Pharma (2008): SP0942 - Post-Authorization Safety Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of VimpatÂ® (Lacosamide) as Add-On Therapy in Epilepsy Patients With Partial-Onset Seizures Who Are Uncontrolled on Current Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT00771927). Stand des Eintrags: 27.10.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00771927	NCT00771927	A5	A5
132	UCB BIOSCIENCES GmbH (2010): SP0993 2010-019765-28 (EudraCT Number) - A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized, Positive- Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Lacosamide (200 to 600 mg/Day) to Controlled Release Carbamazepine (400 to 1200 mg/Day), Used as Monotherapy in Subjects (â‰¥ 16 Years) Newly or Recently Diagnosed With Epilepsy and Experiencing Partial-onset or Generalized Tonic-clonic Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT01243177). Stand des	NCT01243177	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 02.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01243177			
133	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2016): EP0060 2014-003294-42 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Tolerability of Intravenous Lacosamide in Children (>= 1 Month to < 17 Years of Age) With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02710890). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02710890	NCT02710890	A1	A1
134	Le Bonheur Children's Hospital (2013): 09-00570-FB - IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide - ClinicalTrials.gov (NCT01981447). Stand des Eintrags: 22.09.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01981447	NCT01981447	A2	A2
135	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2013): EP0034 2012-005012-26 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy With Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01964560). Stand des Eintrags: 26.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01964560	NCT01964560	A1	A1
136	UCB Pharma (2009): SP0954 2009-011181-28 (EudraCT Number) - An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of Lacosamide as First Add-On Anti-epileptic Drug (AED) Treatment in Subjects With Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00955357). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00955357	NCT00955357	A5	A5
137	Brigham and Women's Hospital (2011): 2010-P-001630 - Open Label Trial of Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy in Patients With a Seizure Disorder - ClinicalTrials.gov (NCT01345058). Stand des Eintrags: 30.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01345058	NCT01345058	A3	A3
138	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0967 2013-000717-20 (EudraCT Number) - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Epilepsy >=1 Month to <4 Years of Age With Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT02477839). Stand des Eintrags: 30.11.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02477839	NCT02477839	A1	A1
139	UCB Pharma (2013): SP0969 2012-004996-38 (EudraCT Number) - A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Epilepsy â‰¥4 Years to <17 Years of Age With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01921205). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01921205	NCT01921205	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
140	UCB BIOSCIENCES GmbH (2011): SP0994 2010-021238-74 (EudraCT Number) - A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Follow up Study Evaluating the Long-term Safety of Lacosamide in Comparison With Controlled-release Carbamazepine Used as Monotherapy in Subjects With Partial-onset or Generalized Tonic-clonic Seizures â‰¥16 Years of Age Coming From the SP0993 Study. - ClinicalTrials.gov (NCT01465997). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01465997	NCT01465997	A3	A3
141	The Cleveland Clinic (2010): UCB-SLEEP - Searching for "Sleep Friendly" Therapies for a Sleepy Population: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial to Assess the Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01190098). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01190098	NCT01190098	A4	A4
142	UCB Pharma (2007): SP0904 2007-005440-25 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Use of Lacosamide Monotherapy and Safety of Lacosamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00530855). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00530855	NCT00530855	A3	A3
143	UCB Pharma (2011): SP0980 2011-002461-37 (EudraCT Number) - Open-label, Single Arm, Study Evaluating Tolerability and Efficacy of Lacosamide When Added to Levetiracetam With Withdrawal of Concomitant Sodium Channel Blocking Antiepileptic Drug in Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01484977). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484977	NCT01484977	A5	A5
144	Le Bonheur Children's Hospital (2009): 00570-FB - IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide - ClinicalTrials.gov (NCT00832884). Stand des Eintrags: 22.09.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00832884	NCT00832884	A2	A2
145	UCB Biopharma SRL (2020): EP0151 2020-001478-30 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-Label, Follow-Up Study to Assess the Long-Term Use of Oral Lacosamide in Study Participants Who Completed EP0034 or SP848 and Received Lacosamide Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT04627285). Stand des Eintrags: 19.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04627285	NCT04627285	A3	A3
146	Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (2013): LACO-EXP - Observational Retrospective Study of Effectivity and Tolerability in Patients With Lacosamide Medication - ClinicalTrials.gov (NCT01858870). Stand des Eintrags: 21.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01858870	NCT01858870	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
147	UCB Pharma GmbH (2012): SP1065 - A Non-interventional, Observational Study Evaluating Changes in Drug Load and Seizure Frequency Using Vimpat (Lacosamide) in Daily Clinical Practice in Combination Therapy With Sodium Channel Blocking Anti-epileptic Drugs (AEDs) or Non Sodium Channel Blocking AEDs - ClinicalTrials.gov (NCT01673282). Stand des Eintrags: 15.11.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01673282	NCT01673282	A5	A5
148	Lawson Health Research Institute (2012): LIVE 001 - Lacosamide IV and EEG/EKG (LIVE) Study - ClinicalTrials.gov (NCT01724918). Stand des Eintrags: 26.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01724918	NCT01724918	A2	A2
149	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2007): SP0902 2007-005439-27 (EudraCT Number) - A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400 mg/Day Monotherapy in Subjects With Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00520741). Stand des Eintrags: 19.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00520741	NCT00520741	A3	A3
150	UCB Biopharma S.P.R.L. (2015): SP1042 2015-001549-96 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Follow-up Study to Assess the Long-term Use of Lacosamide (Flexible Dose From 200 to 600 mg/Day) Used as Monotherapy in Subjects Who Completed SP0994 and Received Lacosamide Monotherapy Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02582866). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02582866	NCT02582866	A3	A3
151	UCB Pharma (2011): SP0978 2010-022534-84 (EudraCT Number) - Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate Hormone and Lipid Levels in Male Subjects With Partial-onset Seizures After a Switch of Treatment From Carbamazepine as Adjunctive Treatment to Levetiracetam to Lacosamide as Adjunctive Treatment to Levetiracetam - ClinicalTrials.gov (NCT01375374). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01375374	NCT01375374	A5	A5
152	Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co. Ltd. (2021): QF-LCM2020-1 - A Multi-center,Open-label Real-world Study to Evaluate the Efficacy and Pharmaco-economics of Lacosamide as First Add-on Therapy for Adults and Children With Focal Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT04737837). Stand des Eintrags: 04.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04737837	NCT04737837	A5	A5
153	UCB Pharma (2011): SP0952 - Single-site, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Single/Repeated Dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of Lacosamide in 3 Dosages in Healthy Male Korean Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01450111). Stand des Eintrags: 14.10.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01450111	NCT01450111	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
154	UCB Pharma (2009): SP0847 2011-001558-27 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety, Tolerability, And Pharmacokinetics Of Lacosamide (LCM) Oral Solution (Syrup) As Adjunctive Therapy In Children With Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00938431). Stand des Eintrags: 19.03.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00938431	NCT00938431	A1	A1
155	UCB Pharma SA (2013): EP0009 - A Multi-center, Open-label, Uncontrolled, Long-term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Partial-onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT01832038). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01832038	NCT01832038	A5	A5
156	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): NONE - Compassionate Use Program With Lacosamide in Patients With Partial-onset or Generalized Tonic-clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT03559673). Stand des Eintrags: 31.10.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03559673	NCT03559673	A5	A5
157	Seoul National University Hospital (2018): 0620181410 - Efficacy and Safety of Rapid Titration Protocols of Lacosamide: An Exploratory Study - ClinicalTrials.gov (NCT03607851). Stand des Eintrags: 18.02.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03607851	NCT03607851	A3	A3
158	UCB Japan Co. Ltd. (2014): EP0057 - Multicenter, Open-Label, Long-Term Study to Investigate the Safety of Conversion to Lacosamide at Doses up to 600 mg/Day as Monotherapy in Japanese Adults With Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT02124564). Stand des Eintrags: 28.10.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02124564	NCT02124564	A2	A2
159	UCB BIOSCIENCES GmbH (2014): EP0045 - A Noninterventional Study of VimpatÂ® (Lacosamide) as Adjunctive Antiepileptic Drug Therapy in Patients With Brain Tumor-related Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02276053). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02276053	NCT02276053	A5	A5
160	UCB Pharma SA (2012): EP0008 2014-003622-41 (EudraCT Number) JapicCTI-121988 (Registry Identifier: JAPIC) - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT01710657). Stand des Eintrags: 25.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01710657	NCT01710657	A2	E
161	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2019): IR20191016 - International Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Evaluation of the Efficacy and Safety of Lacosamide in the Treatment of Pediatric Patients With Focal Refractory Epilepsy. -	NCT04144218	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ClinicalTrials.gov (NCT04144218). Stand des Eintrags: 12.05.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04144218			
162	UCB Japan Co. Ltd. (2014): EP0024 EP0024 (Other Identifier: JAPIC) - A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Lacosamide as Replacement for Oral Lacosamide in Japanese Adults With Partial-onset Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT02192814). Stand des Eintrags: 25.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02192814	NCT02192814	A2	A2
163	UCB Pharma GmbH (2010): SP0973 - A Non-interventional Post-marketing Study, Evaluating Seizure Control and Tolerability of VimpatÂ® as Adjunctive Therapy to One Baseline Antiepileptic Drug in Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures With or Without Secondary Generalization in Daily Clinical Practice in Germany - ClinicalTrials.gov (NCT01098162). Stand des Eintrags: 03.09.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01098162	NCT01098162	A5	A5
164	UCB Pharma (2007): SP0615 - An Open-label Extension Trial to Determine Tolerability and Efficacy of Long-term Oral SPM 927 as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00552305). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00552305	NCT00552305	A5	A5
165	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2008): SP0926 2014-004384-21 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00655486). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00655486	NCT00655486	A5	A5
166	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2008): SP0925 2014-004378-40 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label Trial to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intravenous Loading Dose of Lacosamide Followed by Oral Lacosamide Maintenance as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00655551). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00655551	NCT00655551	A2	A2
167	UCB Biopharma SRL (2020): SP0968 2020-001066-10 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-Label, Randomized, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Lacosamide in Neonates With Repeated Electroencephalographic Neonatal Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT04519645). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04519645	NCT04519645	A1	A1
168	State University of New York - Downstate Medical Center (2011): 11-011 - Effects of Adjunctive Lacosamide on Mood States and Quality of Life (QOL) in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01296880). Stand des Eintrags: 24.12.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01296880	NCT01296880	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
169	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2007): SP0756 2014-004398-18 (EudraCT Number) - An Open-label Extension Trial to Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral SPM 927 in Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00522275). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00522275	NCT00522275	A5	A5
170	UCB Pharma (2007): SP0774 2004-000152-16 (EudraCT Number) - An International Open-label Extension Trial to Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral Lacosamide (SPM 927) in Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00515619). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00515619	NCT00515619	A5	A5
171	Royal College of Surgeons, Ireland (2011): RCSI_LCM - A Pharmacogenomic Exploration of Lacosamide Response - ClinicalTrials.gov (NCT01399528). Stand des Eintrags: 07.12.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01399528	NCT01399528	A5	A5
172	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2014): MAES-003 - Evaluation of Efficacy and Safety of Levetiracetam, Lacosamide and Ketamine as Adjunctive Treatment of Refractory Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT02726867). Stand des Eintrags: 29.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02726867	NCT02726867	A1	A1
173	University Hospital Schleswig-Holstein (2012): UCB-LCM-2011 - Lacosamid-i.v.-Register - ClinicalTrials.gov (NCT01620840). Stand des Eintrags: 28.05.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01620840	NCT01620840	A2	A2
174	UCB Pharma (2010): SP1021 - Multi-center, Observational, Drug-utilization Study in Belgium to Evaluate the Use of VIMPATÂ® in Clinical Practice as Adjunctive Treatment of Partial Onset Epilepsy in Subjects Aged 16 and Older. - ClinicalTrials.gov (NCT01236001). Stand des Eintrags: 08.08.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01236001	NCT01236001	A5	A5
175	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01587339). Stand des Eintrags: 16.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
176	UCB Pharma (2005): SP0754 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT00136019). Stand des Eintrags: 22.09.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00136019	NCT00136019	A2	E
177	UCB Pharma (2008): SP616 - A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous SPM 927 as Replacement for Oral SPM 927 in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT00800215). Stand des Eintrags:	NCT00800215	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	27.05.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00800215			
178	UCB Pharma (2005): SP0757 2004-002322-22 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label Trial to Investigate the Safety and Tolerability of Intravenous SPM 927 as Replacement for Oral SPM 927 in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization. - ClinicalTrials.gov (NCT00151879). Stand des Eintrags: 22.09.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00151879	NCT00151879	A2	A2
179	University Hospital Tuebingen (2016): AKF 357-0-0 - Pathophysiologie Basierte Therapie Von frÃ¼h Beginnenden Epileptischen Enzephalopathien - ClinicalTrials.gov (NCT02968966). Stand des Eintrags: 07.02.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968966	NCT02968966	A1	A1
180	Duke University (2018): Pro00081334 - Phase II Trial of Seizure Prophylaxis in Brain Tumor Patients Undergoing Neurosurgical Procedure - ClinicalTrials.gov (NCT03436433). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03436433	NCT03436433	A1	A1
181	Korean Epilepsy Society (2009): 106172 - An Open, Randomized, Multicenter Comparative Clinical Trial of Lamotrigine or Carbamazepine for Cognitive Function as Initial Monotherapy in Adult Untreated Epilepsies - ClinicalTrials.gov (NCT00896987). Stand des Eintrags: 12.05.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00896987	NCT00896987	A2	A2
182	GlaxoSmithKline (2007): LEP105972 - Lamotrigine Extended-Release in Elderly Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00516139). Stand des Eintrags: 18.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00516139	NCT00516139	A5	A5
183	University of Maryland, Baltimore (2015): HP-00063848 - Evaluation of Repeatability of Lamotrigine Pharmacokinetics in Epileptic Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02404168). Stand des Eintrags: 19.08.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02404168	NCT02404168	A4	A4
184	University of Maryland, Baltimore (2013): HP-00048923 HHSF223201010144A (Other Grant/Funding Number: HHS) - Evaluation of Bioequivalence of Lamotrigine Tablets in Epileptic Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01995825). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01995825	NCT01995825	A3	A3
185	GlaxoSmithKline (2005): LEP103944 - An Open-label, Double Conversion Study to Characterize the Pharmacokinetics of Lamotrigine When Switching Patients With Epilepsy on LAMICTAL Immediate-release to Extended-release Formulation and Vice Versa - ClinicalTrials.gov (NCT00264615). Stand des Eintrags: 23.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00264615	NCT00264615	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
186	GlaxoSmithKline (2006): LAM30055 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized Conversion to Monotherapy Comparison of Two Doses of Lamotrigine for the Treatment of Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00355082). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00355082	NCT00355082	A2	A2
187	GlaxoSmithKline (2014): 200776 - Valproate Dose Reduction and Its Clinical Evaluation by Introducing Lamotrigine in Japanese Women With Epilepsy - Single Arm, Multicenter, and Open-label Study - - ClinicalTrials.gov (NCT02100644). Stand des Eintrags: 17.11.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02100644	NCT02100644	A5	A5
188	GlaxoSmithKline (2011): 115376 - A Multi-center, Uncontrolled, Open-label, Evaluation of Lamotrigine Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy or Recurrent Epilepsy (Currently Untreated) - ClinicalTrials.gov (NCT01431963). Stand des Eintrags: 20.10.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01431963	NCT01431963	A1	A1
189	GlaxoSmithKline (2006): LAM107844 - Clinical Evaluation of BW430C in Epilepsy<Phase III Study> - ClinicalTrials.gov (NCT00395694). Stand des Eintrags: 26.09.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00395694	NCT00395694	A5	A5
190	Philipps University Marburg Medical Center (2005): LaLiMo - Lamotrigine Versus Levetiracetam in the Initial Monotherapy of Epilepsy: An Open, Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Study - ClinicalTrials.gov (NCT00242606). Stand des Eintrags: 09.05.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00242606	NCT00242606	A2	A2
191	GlaxoSmithKline (2014): 200697 - A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Demonstrate the Bioequivalence of Lamotrigine Dispersible/Chewable Tablet (100mg) and Lamotrigine Compressed Tablet (100mg) in Healthy Chinese Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02064465). Stand des Eintrags: 10.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02064465	NCT02064465	A1	A1
192	GlaxoSmithKline (2013): 115207 - A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Study to Demonstrate the Bioequivalence of Lamotrigine Dispersible/Chewable Tablets (5mgÃ—5) and Lamotrigine Compressed Tablet (25mg) in Healthy Chinese Male Subjects. - ClinicalTrials.gov (NCT01879423). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01879423	NCT01879423	A1	A1
193	GlaxoSmithKline (2011): 112727 - Drug Use Investigation for LAMICTAL - ClinicalTrials.gov (NCT01376180). Stand des Eintrags: 09.11.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01376180	NCT01376180	A5	A5
194	GlaxoSmithKline (2005): LAM-2003-01 - Validation Of Qolie-10 For Epilepsy, Comparison Of Quality Of Life In Patients Treated With Lamotrigine Or Valproic Acid - ClinicalTrials.gov (NCT00264680). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00264680	NCT00264680	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
195	GlaxoSmithKline (2011): 115261 - An Open Label, Randomized, Cross-Over Study to Investigate the Single Dose Bioequivalence of Lamotrigine Dispersible/Chewable Tablets (5mg) Compared to Lamotrigine Compressed/Standard Tablets (25mg) in Chinese Healthy Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01357902). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01357902	NCT01357902	A1	A1
196	GlaxoSmithKline (2008): LEP111102 - A Pivotal, Single-Dose, Randomised, Parallel-Group, Open-Label Study to Demonstrate Bioequivalence of 250mg Lamotrigine XR Relative to 200mg + 50mg Lamotrigine XR and to Demonstrate Lack of Food Effect on 250mg Lamotrigine XR in Healthy Male and Female Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT00605371). Stand des Eintrags: 11.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00605371	NCT00605371	A1	A1
197	GlaxoSmithKline (2006): LAM105379 - A Pivotal Single-dose Randomised, Parallel-group, Open-label Study to Demonstrate Bioequivalence of 300mg Lamotrigine XR Relative to 100mg + 200mg Lamotrigine XR and to Demonstrate Lack of Food Effect on 300mg Lamotrigine XR in Healthy Male and Female Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT00412191). Stand des Eintrags: 07.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00412191	NCT00412191	A1	A1
198	Seoul National University Hospital (2017): 1605-121-764 - Protocol Establishment for the Prevention of Lamotrigine-induced Skin Rash in Epilepsy Patients: A Pilot Study - ClinicalTrials.gov (NCT03220256). Stand des Eintrags: 18.07.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03220256	NCT03220256	A5	A5
199	GlaxoSmithKline (2012): 112728 - Special Drug Use Investigation for LAMICTAL (Long Term) - ClinicalTrials.gov (NCT01863602). Stand des Eintrags: 09.11.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01863602	NCT01863602	A5	A5
200	University of Aarhus (2005): LMS: j.nr. 2612-2188 EK:j. nr. 20030009 - Phase 3: Metabolism of Lamotrigine During Treatment With Oral Contraceptives - ClinicalTrials.gov (NCT00266149). Stand des Eintrags: 24.04.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00266149	NCT00266149	A3	A3
201	GlaxoSmithKline (2012): 117051 WEUSKOP6166 (Other Identifier: GSK) - WEUSKOP6166: Prevalence of Aseptic Meningitis Among Lamotrigine Users - ClinicalTrials.gov (NCT01657864). Stand des Eintrags: 06.08.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01657864	NCT01657864	A1	A1
202	GlaxoSmithKline (2002): LAM20006 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Add-On Clinical Trial of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Lamictal in Pediatric Age Subjects (1-24 Months) - ClinicalTrials.gov (NCT00043875). Stand des Eintrags: 15.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00043875	NCT00043875	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
203	GlaxoSmithKline (2011): 115377 - A Multi-center, Uncontrolled, Open-label, Evaluation of Lamotrigine Monotherapy on Newly Diagnosed Typical Absence Seizures in Children and Adolescents - ClinicalTrials.gov (NCT01431976). Stand des Eintrags: 08.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01431976	NCT01431976	A1	A1
204	GlaxoSmithKline (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00113165). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00113165	NCT00113165	A2	E
205	University of Cincinnati (2012): EQUIGEN Single Dose Protocol 005-1005 (Other Grant/Funding Number: 005-1005) - Equivalence Among Antiepileptic Drug Generic and Brand Products in People With Epilepsy: Single-Dose 6-Period Replicate Design (EQUIGEN Single-Dose Study) - ClinicalTrials.gov (NCT01733394). Stand des Eintrags: 19.07.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01733394	NCT01733394	A3	A3
206	GlaxoSmithKline (2002): LAM40013 - A Multicenter, Open-Label Conversion of Valproate Monotherapy to Lamotrigine Monotherapy in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00043914). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00043914	NCT00043914	A2	A2
207	Eisai Inc. (2006): E2090-AS886-202 - A Study for Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects With Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial With Secondary Generalized Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00292461). Stand des Eintrags: 20.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00292461	NCT00292461	A3	A3
208	GlaxoSmithKline (2005): LAM100036 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-Release Adjunctive Therapy in Patients With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00104416). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00104416	NCT00104416	A1	A1
209	Yonsei University (2008): 109887 - An Open Label, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lamotrigine / Valproate Coadministration and Carbamazepine as Initial Pharmacotherapy in Epilepsies (Phase â…£) - ClinicalTrials.gov (NCT00807989). Stand des Eintrags: 27.07.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00807989	NCT00807989	A2	A2
210	GlaxoSmithKline (2008): LEP108937 - An Open-label, Two-cohort Study to Assess the Effect of Lamotrigine and Phenytoin on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00627575). Stand des Eintrags: 04.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00627575	NCT00627575	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
211	GlaxoSmithKline (2002): LAM20007 - An Open-Label, Uncontrolled, Long-Term Study to Assess the Safety of LAMICTAL in Pediatric Subjects Previously Enrolled in Protocol LAM20006 and In LAMICTAL-naive Subjects (1-24 Months of Age) - ClinicalTrials.gov (NCT00044278). Stand des Eintrags: 18.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00044278	NCT00044278	A5	A5
212	Massachusetts General Hospital (2009): LMC111754 - Cognitive Effects of Treatment of Interictal Discharges - ClinicalTrials.gov (NCT00916149). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00916149	NCT00916149	A1	A1
213	Beth Israel Deaconess Medical Center (2006): 2005P000379 - Variation of Serum Valproate and Lamotrigine Levels in Relation to The Menstrual Cycle and Oral Contraceptive Use - ClinicalTrials.gov (NCT00296413). Stand des Eintrags: 14.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00296413	NCT00296413	A4	A4
214	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-119 - A Phase 1, Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200mg and Lamotrigine 150mg Following Multiple Doses Administrations in Healthy Male Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT02283801). Stand des Eintrags: 05.11.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283801	NCT02283801	A1	A1
215	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2006): A0081046 - A Randomized, Comparative, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Monotherapy, Study Of Pregabalin (Lyrica) And Lamotrigine (Lamictal) In Patients With Newly Diagnosed Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00280059). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00280059	NCT00280059	A1	A1
216	Chinese University of Hong Kong (2005): CRE-2004.399 - Hormone Profiles in Adults Treated With Valproate vs. Lamotrigine Monotherapy for Newly Diagnosed Epilepsy: A Prospective Randomised Study - ClinicalTrials.gov (NCT00137709). Stand des Eintrags: 31.10.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00137709	NCT00137709	A1	A1
217	GlaxoSmithKline (2010): 113038 - Monitoring of Specific Birth Defects Associated With Exposure to Lamotrigine in Pregnancy Through the EUROCAT Network - ClinicalTrials.gov (NCT01055327). Stand des Eintrags: 01.10.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01055327	NCT01055327	A1	A1
218	University of Cincinnati (2012): EQUIGEN Chronic Dose Epilepsy Foundation (Other Grant/Funding Number: 005-1005) - Equivalence Among Antiepileptic Drug Generic and Brand Products in People With Epilepsy: Chronic-Dose 4-Period Replicate Design (EQUIGEN Chronic-Dose Study) - ClinicalTrials.gov (NCT01713777). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01713777	NCT01713777	A3	A3
219	Emory University (2013): IRB00066541 PCORI 527 (Other Grant/Funding Number: PCORI) - Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE) - ClinicalTrials.gov (NCT01891890). Stand des	NCT01891890	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 19.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01891890			
220	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
221	Northwell Health (2006): 01.08.110 - Observational Study of Lamotrigine - ClinicalTrials.gov (NCT00299793). Stand des Eintrags: 23.03.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00299793	NCT00299793	A5	A5
222	GlaxoSmithKline (2010): 112913 105905 (Other Identifier: GSK) EPI40048 (Other Identifier: GSK) - Lamotrigine Pregnancy Registry (LAM05) - ClinicalTrials.gov (NCT01064297). Stand des Eintrags: 25.02.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01064297	NCT01064297	A1	A1
223	Rikshospitalet University Hospital (2007): M52332 - Levetiracetam, Carbamazepine and Lamotrigine and Hormonal Side Effects in Adult Males and Females. - ClinicalTrials.gov (NCT00460070). Stand des Eintrags: 27.07.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00460070	NCT00460070	A4	A4
224	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2004): U01NS045911(U.S. NIH Grant/Contract) U01NS045803 (U.S. NIH Grant/Contract) - Childhood Absence Epilepsy Rx PK-PD-Pharmacogenetics Study - ClinicalTrials.gov (NCT00088452). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00088452	NCT00088452	A1	A1
225	Johannes Gutenberg University Mainz (2007): STEPONE05 ISRCTN: 94839639 EudraCT Number:2005-003324-19 - A Multicentre, Double-blind, Randomized, Phase IV Clinical Trial Comparing the Safety, Tolerability and Efficacy of Levetiracetam Versus Lamotrigine and Carbamazepine in the Oral Antiepileptic Therapy of Newly Diagnosed Elderly Patients With Focal Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00438451). Stand des Eintrags: 28.02.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00438451	NCT00438451	A1	A1
226	University of Minnesota (2008): 0308M51662 IND72642 (Other Identifier: FDA) - Determination of Bioavailability and Clearance of Lamotrigine-XR by a Stable Isotope Technique - ClinicalTrials.gov (NCT00789113). Stand des Eintrags: 20.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00789113	NCT00789113	A4	A4
227	GlaxoSmithKline (2002): LAM40097 - A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Evaluation of Lamotrigine Adjunctive Therapy in Subjects Wtih Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00043901). Stand des Eintrags: 04.04.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00043901	NCT00043901	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
228	Beth Israel Deaconess Medical Center (2008): 2007P000357 - Comparison of Different Antiepileptic Drug Monotherapies for the Occurrence of Premenstrual Dysphoric Disorder Among Women With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00612235). Stand des Eintrags: 26.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00612235	NCT00612235	A2	A2
229	GlaxoSmithKline (2005): LAM100118 - Evaluation of Lamotrigine in Subjects With Absence Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00144872). Stand des Eintrags: 29.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00144872	NCT00144872	A1	A1
230	GlaxoSmithKline (2012): 115737 WEUKBRE5557 (Other Identifier: GSK) - WEUKBRE5557: IMI PROTECT (Work Package 2): Use of Antiepileptics and Risk of Suicidality - ClinicalTrials.gov (NCT01607333). Stand des Eintrags: 27.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01607333	NCT01607333	A5	A5
231	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): UP0070 2018-001941-16 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - ClinicalTrials.gov (NCT03695094). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
232	Johns Hopkins University (2020): IRB00241856 - A Prospective, Case-control Evaluation of Ketogenic Dietary Therapy for New-onset Childhood Absence Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04274179). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04274179	NCT04274179	A1	A1
233	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
234	Dutch Epilepsy Clinics Foundation (2005): CMO 2002/183 - Second-Line Treatment Choice for Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00208520). Stand des Eintrags: 12.09.2006. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00208520	NCT00208520	A3	A3
235	IRCCS National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation (2014): FARM9A8J83 - A Randomized Controlled Trial of Generic Substitution of Antiepileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02429596). Stand des Eintrags: 29.04.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429596	NCT02429596	A3	A3
236	Erik J. Kobylarz (2017): D17186 - Effect of Antiepileptic Drugs on Balance and Reaction Time - ClinicalTrials.gov (NCT03338478). Stand des Eintrags: 06.08.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03338478	NCT03338478	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
237	Sunovion (2017): 093-701 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as First Add-on to Levetiracetam or Lamotrigine Monotherapy or as Later Adjunctive Treatment for Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Non-randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03116828). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03116828	NCT03116828	A5	A5
238	University Hospital, Rouen (2015): 2012/075/HP - Immunological and Viral Parameters in Patients Receiving Anti-epileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02556320). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02556320	NCT02556320	A4	A4
239	Columbia University (2015): AAAI0750 - Women With Epilepsy: a Pilot Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Anti-epileptic Drug Effects in Levonorgestrel Intrauterine System Users - ClinicalTrials.gov (NCT02362373). Stand des Eintrags: 18.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02362373	NCT02362373	A1	A1
240	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT03196466). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
241	UniversitÃ© de Sherbrooke (2020): MP-31-2021-3687 - Generating Evidence on NonEpileptic, Stereotypical and Intermittent Symptoms (NESIS) in Chronic Subdural Hematomas - ClinicalTrials.gov (NCT04759196). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04759196	NCT04759196	A1	A1
242	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2009): N01340 2014-004376-39 (EudraCT Number) - An Open-Label, Multicenter, Parallel-Group, Two-Arm Study Comparing the Pharmacokinetics of Keppra XR in Children (Aged 12 - 16 Years Old) With Epilepsy and in Adults (Aged 18 - 55 Years Old) With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00961441). Stand des Eintrags: 06.08.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00961441	NCT00961441	A1	A1
243	Pavel Klein (2011): NS45656 - Pilot: Levetiracetam to Prevent Post-Traumatic Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01463033). Stand des Eintrags: 13.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01463033	NCT01463033	A1	A1
244	UCB Pharma (2007): N01274 2006-005722-23 (EudraCT Number) - Open-label, Single-arm, Multi-center, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (4 - 16 Years Old) With Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00535392). Stand des Eintrags: 31.08.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00535392	NCT00535392	A1	A1
245	UCB Pharma SA (2007): N01275 2007-003517-13 (EudraCT Number) - Open-label, Single-arm, Multi-center, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month- 4 Years Old) With Epilepsy - ClinicalTrials.gov	NCT00505934	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT00505934). Stand des Eintrags: 15.07.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00505934			
246	UCB Pharma (2005): N01036 - A Phase IV, Open-label, Multi-center, Community-based Trial in Asia Studying the Safety and Efficacy of Keppraâ„¢ as Adjunctive Therapy in Adult Subjects With Uncontrolled Partial Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00160654). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00160654	NCT00160654	A5	A5
247	Mahidol University (2019): 2018/PY119 - Efficacy and Safety of Generic Substitution of Original Levetiracetam in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04132063). Stand des Eintrags: 18.10.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04132063	NCT04132063	A3	A3
248	Lady Hardinge Medical College (2019): LEVEMAD - Modified Atkins Diet Versus Levetiracetam for Refractory Epilepsy in Children: A Randomized Open-Label Study - ClinicalTrials.gov (NCT04172311). Stand des Eintrags: 21.11.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04172311	NCT04172311	A1	A1
249	UCB Japan Co. Ltd. (2011): N01378 - An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Adjunctive Treatment With Intravenous Levetiracetam (L059 IV) in Epilepsy Patients Aged â‰¥ 16 Years With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01407523). Stand des Eintrags: 07.03.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01407523	NCT01407523	A2	A2
250	UCB Pharma SA (2005): N01127 - A Multicenter, Open-label, Follow-up Trial Evaluating the Long-term Safety of Levetiracetam Individualized Dose From 1000 to 3000 mg/Day (Oral Tablets of 500 mg b.i.d.), Used as Monotherapy in Subjects (â‰¥ 16 Years) Suffering From Epilepsy and Coming From the N01061 or the N01093 Trials. - ClinicalTrials.gov (NCT00150813). Stand des Eintrags: 21.11.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150813	NCT00150813	A2	A2
251	UCB Pharma (2006): N01237 EUDRACT NUMBER: 2006-000173-29 - A Multicenter, Open-label, Follow-up Trial Evaluating the Long-term Safety of Levetiracetam, for Patients Suffering From Epilepsy and Coming From the Study N01175 (NCT00175903). - ClinicalTrials.gov (NCT00291655). Stand des Eintrags: 18.05.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00291655	NCT00291655	A5	A5
252	UCB Japan Co. Ltd. (2006): N01222 2014-004334-26 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open, Long-term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of L059 (Levetiracetam) at Individual Optimal Dose Ranging From 500 to 3000 mg/Day in Twice Daily Administration in Subjects From 16 to 65 Years With Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized Who Completed in a Previous Study - ClinicalTrials.gov (NCT00367432). Stand des Eintrags: 13.11.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00367432	NCT00367432	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
253	UCB Japan Co. Ltd. (2005): N01020 - Follow-up Study of L059 (Levetiracetam) in Epileptic Patients With Partial Onset Seizures by Open Label Method - ClinicalTrials.gov (NCT00160615). Stand des Eintrags: 10.06.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00160615	NCT00160615	A5	A5
254	UCB Pharma (2005): N157 - A Multi-Center, Open-Label, Long-Term, Follow-Up Study Of The Safety And Efficacy Of Levetiracetam (Ucb L059) In Children With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00150709). Stand des Eintrags: 15.02.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150709	NCT00150709	A1	A1
255	UCB Japan Co. Ltd. (2006): N01221 2014-004333-57 (EudraCT Number) - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled 5 Parallel Groups, Confirmatory Trial on the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as add-on Therapy at Doses of 0.5 to 3 g/Day in Patients From 16 to 65 Years With Epilepsy With Partial Onset Seizures Under Treatment With 1 to 3 Anti-epileptic Drug(s) - ClinicalTrials.gov (NCT00280696). Stand des Eintrags: 11.02.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00280696	NCT00280696	A2	E
256	UCB Japan Co. Ltd. (2012): N01375 2014-004377-16 (EudraCT Number) - An Open-label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as Monotherapy in Newly or Recently Diagnosed Epilepsy Patients Aged Older Than or Equal to 16 Years With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01506882). Stand des Eintrags: 31.12.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01506882	NCT01506882	A1	A1
257	UCB Pharma (2008): N01037 - A Phase IV, Open-label, Multi-center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of KeppraÂ® After Conversion to Mono-therapy in Adult Subjects With Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00630357). Stand des Eintrags: 15.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00630357	NCT00630357	A2	A2
258	UCB Pharma (2011): N01361 - An Open-label, Multicenter, Long-term, Follow-up Study in Japan to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Adjunctive Treatment With Oral L059 (Levetiracetam) in Epilepsy Subjects With Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01398956). Stand des Eintrags: 15.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01398956	NCT01398956	A1	A1
259	UCB Japan Co. Ltd. (2010): N01159 2014-004401-32 (EudraCT Number) - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With Oral Levetiracetam, in Epilepsy Patients Aged â‰¥16 Years, With Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01228747). Stand des Eintrags: 15.01.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01228747	NCT01228747	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
260	UCB Pharma (2005): N01061 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel Group, Positive-controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Levetiracetam (1000 to 3000 mg/Day Oral b.i.d.) to Carbamazepine (400 to 1200 mg/Day Oral b.i.d.), Used as Monotherapy for up to a Maximum of 121 Weeks in Subjects (â‰¥ 16 Years) Newly or Recently Diagnosed as Suffering From Epilepsy, and Experiencing Partial or Generalized Tonic-clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00150735). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150735	NCT00150735	A1	A1
261	UCB Pharma (2005): N01099 - A Korean Open-label, Multi-center, Community-based Trial Assessing the Efficacy and Safety of Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Adult Subjects With Uncontrolled Partial Epilepsy for Bridging Purpose With a Similar Study on Caucasian Epileptic Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00160628). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00160628	NCT00160628	A5	A5
262	Korea UCB Co., Ltd. (2011): N01367 2014-002713-32 (EudraCT Number) - A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01498822). Stand des Eintrags: 20.08.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01498822	NCT01498822	A1	A1
263	Janssen Research & Development, LLC (2014): CR104425 TOPMATEPY4067 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) 2012-001552-19 (EudraCT Number) - A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Flexible-Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of Topiramate as Monotherapy Compared With Levetiracetam as Monotherapy in Pediatric Subjects With New or Recent-Onset Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02201251). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02201251	NCT02201251	A2	A2
264	UCB Pharma (2006): N01235 2006-000987-10 (EudraCT Number) - A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Efficacy and Safety Study of KeppraÂ® Extended Release Formulation - XR Once Daily as add-on Therapy in Subjects From 12 to 70 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00368069). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00368069	NCT00368069	A2	E
265	UCB Pharma (2008): N01033 - Pharmacovigilance Study of Keppra. SPAIN - SKATE : Safety of Keppra as Adjunctive Therapy in Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00643500). Stand des Eintrags: 15.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00643500	NCT00643500	A4	A4
266	UCB Pharma (2008): N01035 - A Phase IV-Pharmacovigilance Study of Keppra Greece - S.K.A.T.E.: Safety of Keppra as Adjunctive Therapy in Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00631150). Stand des Eintrags: 15.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00631150	NCT00631150	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
267	UCB Pharma (2007): N01052 - An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of 20 mg/kg of Levetiracetam Oral Solution in Epileptic Pediatric Subjects Ranging in Age From 1 Month to Less Than 4 Years Old - ClinicalTrials.gov (NCT00544050). Stand des Eintrags: 15.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00544050	NCT00544050	A1	A1
268	UCB Pharma (2008): N01088 - A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Safety and Efficacy of Levetiracetam in the Adjunctive Treatment of Adult Female Subjects (18 to 40 Years of Age) With C1 Catamenial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00630630). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00630630	NCT00630630	A1	A1
269	UCB Pharma SA (2005): N167 2004-001997-13 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Levetiracetam (LEV) (Oral Tablets of 166, 250 or 500 mg b.i.d.), at Individualized Doses up to a Maximum of 4000 mg/Day (or 80 mg/kg/Day for Children and Adolescents Less Than 50 kg), in Children (â‰¥ 4 Years Old), Adolescents and Adults Suffering From Primary Generalized Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00150748). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150748	NCT00150748	A1	A1
270	UCB Pharma (2008): N01031 - Trial Studying the Safety and Efficacy of KeppraÂ® as Adjunctive Therapy in Adult Patients With Uncontrolled Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00630968). Stand des Eintrags: 15.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00630968	NCT00630968	A5	A5
271	UCB Pharma (2008): N165 - Bridging Study of L059(Levetiracetam) in Patients With Epilepsy by Double Blind Method - ClinicalTrials.gov (NCT00600509). Stand des Eintrags: 17.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00600509	NCT00600509	A2	E
272	Johns Hopkins University (2005): 05-02-18-06 - Efficacy of Levetiracetam for Language Dysfunction Associated With Benign Epilepsy With Centrotemporal Spikes - ClinicalTrials.gov (NCT00181116). Stand des Eintrags: 27.03.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00181116	NCT00181116	A1	A1
273	UCB Pharma (2005): N01085 - 9-11 Week Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Determine Effects of Adjunctive Levetiracetam on Sleep Architecture of Adults With Partial Onset Epilepsy Receiving a First Generation Anti-epileptic Drug. - ClinicalTrials.gov (NCT00245713). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00245713	NCT00245713	A4	A4
274	Drexel University College of Medicine (2011): KEPPRA WIRB # 20061543 (Other Identifier: UCB pharma grant to DUCOM) - A Prospective, Phase 4, Open-Label, Twelve-Week Study to Examine the Cognitive Impact and Tolerability of Levetiracetam (Keppra) in Elderly Patients With Seizures of Partial Onset - ClinicalTrials.gov (NCT01318408). Stand des Eintrags: 12.10.2018. [Zugriff:	NCT01318408	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01318408			
275	Seoul National University Hospital (2014): 0620133760 - A Retrospective Study to Evaluate Retention Rate of Topiramate With That of Levetiracetam and Oxcarbazepine in a Long-term Epilepsy Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02098941). Stand des Eintrags: 28.03.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02098941	NCT02098941	A5	A5
276	Zagazig University (2019): ZU-IRB#4731\ 24-1-2018 - Effect of Valproate Versus Levetiracetam Monotherapy on Reproductive Functions in Newly Diagnosed Epileptic Males - ClinicalTrials.gov (NCT03953781). Stand des Eintrags: 17.05.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03953781	NCT03953781	A1	A1
277	The Cleveland Clinic (2006): KeppraCAE - A Pilot Study of Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Monotherapy in Subjects With Childhood Absence Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00361010). Stand des Eintrags: 28.07.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00361010	NCT00361010	A1	A1
278	UCB Korea Co., Ltd. (2010): N01353 - A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center, Comparative, Phase IV Trial of Levetiracetam (LEV) Versus Topiramate (TPM) as Adjunctive Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01229735). Stand des Eintrags: 15.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01229735	NCT01229735	A3	A3
279	Philipps University Marburg Medical Center (2005): LaLiMo - Lamotrigine Versus Levetiracetam in the Initial Monotherapy of Epilepsy: An Open, Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Study - ClinicalTrials.gov (NCT00242606). Stand des Eintrags: 09.05.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00242606	NCT00242606	A2	A2
280	UCB Pharma (2005): N01009 2004-000199-14 (EudraCT Number) - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, In-Patient, Maximum 34 Day Study of Levetiracetam Oral Solution (20-50 mg/kg/Day) as Adjunctive Treatment of Refractory Partial Onset Seizures in Pediatric Epileptic Subjects Ranging in Age From 1 Month to Less Than 4 Years of Age - ClinicalTrials.gov (NCT00175890). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175890	NCT00175890	A1	A1
281	UCB Pharma (2005): N01093 - A Multicenter, Double-blind, Follow-up Trial Evaluating the Long-term Safety of Levetiracetam (1000 to 3000 mg/Day Oral b.i.d.) and Carbamazepine (400 to 1200 mg/Day Oral b.i.d.), Used as Monotherapy in Subjects (â‰¥ 16 Years) Coming From the N01061 Trial. - ClinicalTrials.gov (NCT00150787). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150787	NCT00150787	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
282	UCB Pharma (2005): N01175 2004-001339-41 (EudraCT Number) - A Therapeutic Confirmatory, Open-label, Multi-center, Randomized 2 Parallel Groups, Community-based Trial Studying the Efficacy and Safety of Levetiracetam (1000 to 3000 mg/Day Oral Tablets 250-500 mg b.i.d.) Compared to Sodium Valproate (1000 to 2000 mg/Day Oral ER Tablets 300-500 mg b.i.d.) and Carbamazepine (600 to 1600 mg/Day Oral CR Tablets 200-400 mg b.i.d.) as Monotherapy in Subjects With Newly Diagnosed Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00175903). Stand des Eintrags: 17.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175903	NCT00175903	A1	A1
283	Rennes University Hospital (2007): EudraCT: 2006-006518-13 CIC0203/60 (Other Identifier: Rennes University Hospital) LOC/06-06 (Other Identifier: Rennes University Hospital) - Prospective, Randomized, Double-blind Study Assessing the Effects of Levetiracetam Compared to Placebo in the Prevention of Early Epileptic Seizures and Late Epilepsy in Patients With Severe Traumatic Brain Injury - ClinicalTrials.gov (NCT00566046). Stand des Eintrags: 21.06.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00566046	NCT00566046	A1	A1
284	UCB Japan Co. Ltd. (2010): N01223 2014-004335-39 (EudraCT Number) - An Open Label, Single-Arm, Multi-Center Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Levetiracetam in Pediatric Patients (4 to 16 Years) With Partial Seizures Despite Treatment With 1 or 2 Anti-Epileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT01063764). Stand des Eintrags: 05.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01063764	NCT01063764	A5	A5
285	UCB Pharma (2005): N01148 EudraCT number:2004-000200-40 - A Multi-Center, Open-Label, Long-Term, Follow-Up Study Of the Safety And Efficacy Of Levetiracetam In Children With Partial Onset Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00152516). Stand des Eintrags: 12.02.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00152516	NCT00152516	A1	A1
286	UCB Pharma (2005): N166 - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam (LEV) (Oral Tablets of 500 mg b.i.d.) at a Dose of 3000 mg/Day as Adjunctive Treatment in Adolescents (â‰¥ 12 Years) and Adults (â‰¤ 65 Years) Suffering From Idiopathic Generalized Epilepsy With Myoclonic Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00150774). Stand des Eintrags: 17.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150774	NCT00150774	A1	A1
287	Yonsei University (2014): 4-2011-0365 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT02208492). Stand des Eintrags: 09.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02208492	NCT02208492	A3	A3
288	UCB Pharma (2005): N01057 - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With 3000 mg/Day (Pediatric Target Dose of 60 mg/kg/Day) Oral Levetiracetam (LEV) (166, 250, and 500mg Tablets), in Adult and Pediatric Subjects (4-65 Years) Suffering From Idiopathic Generalized Epilepsy	NCT00160550	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	With Primary Generalized Tonic-clonic (PGTC) Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00160550). Stand des Eintrags: 26.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00160550			
289	Walter Reed National Military Medical Center (2019): 06272019 - Levetiracetam for Alzheimer's Disease Neuropsychiatric Symptoms Related to Epilepsy Trial (LAPSE) - A Phase II Exploratory Study - ClinicalTrials.gov (NCT04004702). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04004702	NCT04004702	A1	A1
290	UCB Pharma SA (2013): N01364 - An Open-label, Randomized, Parallel-group, Active-controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Levetiracetam to Carbamazepine Used as Monotherapy in Subjects Newly or Recently Diagnosed as Epilepsy and Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01954121). Stand des Eintrags: 15.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01954121	NCT01954121	A1	A1
291	University of Oxford (2018): IRAS 203849 2016-003109-32 (EudraCT Number) - An Investigation of Levetiracetam in Alzheimer's Disease (ILiAD): a Proof of Concept Study - ClinicalTrials.gov (NCT03489044). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03489044	NCT03489044	A1	A1
292	UCB Pharma (2005): N01102 - A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study: 16-week Evaluation of the Efficacy and Safety of Levetiracetam (LEV) as add-on Therapy in Adults and Adolescents Older Than 16 Years Suffering From Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00152373). Stand des Eintrags: 03.12.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00152373	NCT00152373	A2	E
293	Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A. (2011): ACH-LPT-03(09/10) - A Double-blind, Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam as Adjunctive Therapy, in Partial Seizures Control Associated With Refractory Focal Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01392768). Stand des Eintrags: 31.10.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01392768	NCT01392768	A2	E
294	UCB Japan Co. Ltd. (2011): N01363 2014-004382-25 (EudraCT Number) - An Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With Levetiracetam in Japanese Patients (â‰¥4 to <16 Years) With Uncontrolled Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures Despite Treatment With 1 or 2 Antiepileptic Drug(s) - ClinicalTrials.gov (NCT01292837). Stand des Eintrags: 15.05.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01292837	NCT01292837	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
295	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): CRC17036 - Study of Maternal Pharmacokinetic and Placental Transfer of Levetiracetam - ClinicalTrials.gov (NCT04117425). Stand des Eintrags: 20.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04117425	NCT04117425	A4	A4
296	UCB Pharma (2010): N01357 2009-017333-21 (EudraCT Number) - Observational Sentinel Sites Study in Infants Younger Than 12 Months Who Are Prescribed Treatment With KeppraÂ® (Levetiracetam) Oral Solution in Usual Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT01210690). Stand des Eintrags: 19.11.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01210690	NCT01210690	A1	A1
297	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2010): 101335-2 - Pharmacokinetics and Safety of IV Levetiracetam (Keppra) in Full Term and Preterm Neonates - ClinicalTrials.gov (NCT01261416). Stand des Eintrags: 16.12.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01261416	NCT01261416	A1	A1
298	VU University Medical Center (2007): EPI-GLIO-LEV - Correlation Between SV2A Expression in Tumour Tissue and Efficacy of Levetiracetam in Glioma Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00454935). Stand des Eintrags: 09.06.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00454935	NCT00454935	A1	A1
299	UCB Pharma (2007): N01281 2007-000899-17 (EudraCT Number) - An Open-label, Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Treatment of Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00419393). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00419393	NCT00419393	A5	A5
300	UCB Pharma (2006): N01242 - Cross Sectional Study to Evaluate the Acceptability of Oral Solution of Levetiracetam (KeppraÂ®) (SOLUCION Study) - ClinicalTrials.gov (NCT00319605). Stand des Eintrags: 25.05.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00319605	NCT00319605	A5	A5
301	University Hospitals Cleveland Medical Center (2005): UCB MRS001 UHC 06-04-52 - A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Study of the Cognitive and Mood Effects of KEPPRA (Levetiracetam) Tablets in Healthy Older Adults. - ClinicalTrials.gov (NCT00221988). Stand des Eintrags: 22.09.2005. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00221988	NCT00221988	A1	A1
302	Massachusetts General Hospital (2009): LMC111754 - Cognitive Effects of Treatment of Interictal Discharges - ClinicalTrials.gov (NCT00916149). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00916149	NCT00916149	A1	A1
303	UCB Pharma (2005): N01103 2014-004396-23 (EudraCT Number) - A 19-week, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Safety Study to Evaluate the Cognitive and Neuropsychological Effects of Levetiracetam 20 - 60 mg/kg/Day, Divided in Twice Daily Dosing, as Adjunctive Treatment in Children 4 - 16 Years Old, Inclusive, With Refractory Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00105040). Stand des Eintrags:	NCT00105040	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	02.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00105040			
304	Ludwig-Maximilians - University of Munich (2007): 2005-004468-22 ISRCTN 97864911 - HEAD-TO-HEAD Evaluation of the Antiepileptic Drugs Levetiracetam (LEV) vs. Sulthiame (STM) in a German Multi-Centre, Doubleblind Controlled Trial in Children With Benign Epilepsy With Centro-Temporal Spikes - ClinicalTrials.gov (NCT00471744). Stand des Eintrags: 29.01.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00471744	NCT00471744	A1	A1
305	UCB Pharma (2008): N01283 - Long-term Evaluation of the Efficacy and Safety of Levetiracetam in Routine Clinical Practice in the Czech and Slovak Republics, Hungary, and Romania - Non-interventional Study - ClinicalTrials.gov (NCT00614549). Stand des Eintrags: 28.05.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00614549	NCT00614549	A5	A5
306	UCB Pharma (2007): N01280 2007-000897-21 (EudraCT Number) - A Multi-center, Double-blind, Historical Control, Randomized Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Treatment of Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00419094). Stand des Eintrags: 05.09.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00419094	NCT00419094	A2	A2
307	UCB Pharma (2011): SP0978 2010-022534-84 (EudraCT Number) - Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate Hormone and Lipid Levels in Male Subjects With Partial-onset Seizures After a Switch of Treatment From Carbamazepine as Adjunctive Treatment to Levetiracetam to Lacosamide as Adjunctive Treatment to Levetiracetam - ClinicalTrials.gov (NCT01375374). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01375374	NCT01375374	A5	A5
308	King's College London (2019): CASTLE 2018-003893-29 (EudraCT Number) RP-PG-0615-20007 (Other Grant/Funding Number: NIHR) - Randomised Factorial Design Controlled Trial Comparing Carbamazepine, Levetiracetam or Active Monitoring Combined With or Without Sleep Behaviour Intervention in Treatment Naive Children With Rolandic Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04610879). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04610879	NCT04610879	A1	A1
309	Beijing Neurosurgical Institute (2020): KY 2019-038-03 - Connectivity Alterations of Brain Network in LGG Patients After Levetiracetam Application at Short Term - ClinicalTrials.gov (NCT04425798). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04425798	NCT04425798	A1	A1
310	UCB Pharma (2008): N159 - Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Add-On Treatment in Refractory Pediatric Patients With Partial Onset Seizures: A 28-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-center Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00615615). Stand des	NCT00615615	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 30.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00615615			
311	UCB Pharma (2008): N01166 - Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Levetiracetam Intravenous 15-minute Infusion, Administered in b.i.d. Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects From 16 to 65 Years Suffering From Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00610454). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00610454	NCT00610454	A2	A2
312	University Hospital, Grenoble (2006): DTCIC 05 24 - Rapid Oral Treatment of Cluster Epileptic Seizures. Efficacy Assessment of Levetiracetam in Cluster Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00376766). Stand des Eintrags: 28.05.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00376766	NCT00376766	A1	A1
313	UCB Pharma (2011): SP0980 2011-002461-37 (EudraCT Number) - Open-label, Single Arm, Study Evaluating Tolerability and Efficacy of Lacosamide When Added to Levetiracetam With Withdrawal of Concomitant Sodium Channel Blocking Antiepileptic Drug in Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01484977). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484977	NCT01484977	A5	A5
314	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2012): R01NS065840-01(U.S. NIH Grant/Contract) R01NS065840-01 (U.S. NIH Grant/Contract) - Imaging the Effect of Centrotemporal Spikes and Seizures on Language in Children - ClinicalTrials.gov (NCT01521130). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01521130	NCT01521130	A1	A1
315	The Epilepsy Study Consortium (2009): TESC-001 - Assessment of Marketed AEDs in the Human Photosensitivity Proof of Concept Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00894010). Stand des Eintrags: 05.03.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00894010	NCT00894010	A1	A1
316	Mazandaran University of Medical Sciences (2019): LEVIGS - Comparison Study of Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Valproate in Treatment of Idiopathic Generalized Tonic-clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT03940326). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03940326	NCT03940326	A1	A1
317	Brigham and Women's Hospital (2011): 2010-P-001630 - Open Label Trial of Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy in Patients With a Seizure Disorder - ClinicalTrials.gov (NCT01345058). Stand des Eintrags: 30.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01345058	NCT01345058	A3	A3
318	University Hospital Tuebingen (2007): HELLO-Study 2007 EudraCT Number: 2007-005063-96 - 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) -	NCT00571155	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ClinicalTrials.gov (NCT00571155). Stand des Eintrags: 20.08.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00571155			
319	Scienze Neurologiche Ospedaliere (2007): EpIc 1151 - Multicenter, Comparative, Randomized, Open Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Carbamazepine in Post Stroke Late Onset Crisis - ClinicalTrials.gov (NCT00542802). Stand des Eintrags: 30.05.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00542802	NCT00542802	A3	A3
320	UCB Pharma (2007): N164 - A 30-month Safety and Efficacy Follow-up Study With Levetiracetam at Individualized Optimal Dose in Children (4-17 Years Old at Inclusion) Suffering From Typical Absences in Childhood Absence Epilepsy (CAE) or Juvenile Absence Epilepsy (JAE) - ClinicalTrials.gov (NCT00545012). Stand des Eintrags: 17.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00545012	NCT00545012	A1	A1
321	Emory University (2013): IRB00066541 PCORI 527 (Other Grant/Funding Number: PCORI) - Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE) - ClinicalTrials.gov (NCT01891890). Stand des Eintrags: 19.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01891890	NCT01891890	A1	A1
322	UCB Japan Co. Ltd. (2017): EP0100 - An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study of Levetiracetam as Monotherapy or Adjunctive Treatment of Partial Seizures in Pediatric Epileptic Subjects Ranging From 1 Month to Less Than 4 Years of Age - ClinicalTrials.gov (NCT03340064). Stand des Eintrags: 15.07.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03340064	NCT03340064	A5	A5
323	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
324	Rikshospitalet University Hospital (2007): M52332 - Levetiracetam, Carbamazepine and Lamotrigine and Hormonal Side Effects in Adult Males and Females. - ClinicalTrials.gov (NCT00460070). Stand des Eintrags: 27.07.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00460070	NCT00460070	A4	A4
325	Johannes Gutenberg University Mainz (2007): STEPONE05 ISRCTN: 94839639 EudraCT Number:2005-003324-19 - A Multicentre, Double-blind, Randomized, Phase IV Clinical Trial Comparing the Safety, Tolerability and Efficacy of Levetiracetam Versus Lamotrigine and Carbamazepine in the Oral Antiepileptic Therapy of Newly Diagnosed Elderly Patients With Focal Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00438451). Stand des Eintrags: 28.02.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00438451	NCT00438451	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
326	Rosenfeld, William E., M.D. (2018): SAIRB-18-0016 - Does BRV Have a Faster Onset Time and Greater Effect Than LEV in Epilepsy Patients?: A Prospective, Randomized, Crossover, Double-blind, Controlled Intravenous Study Using the PPR as a Pharmacodynamic Efficacy Endpoint - ClinicalTrials.gov (NCT03580707). Stand des Eintrags: 26.03.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03580707	NCT03580707	A2	A2
327	UCB Pharma SA (2012): N01395 2011-005177-23 (EudraCT Number) - An Open-label, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects With Epilepsy Switching From Levetiracetam to Brivaracetam Due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects Phase 3b - ClinicalTrials.gov (NCT01653262). Stand des Eintrags: 11.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01653262	NCT01653262	A4	A4
328	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2014): MAES-003 - Evaluation of Efficacy and Safety of Levetiracetam, Lacosamide and Ketamine as Adjunctive Treatment of Refractory Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT02726867). Stand des Eintrags: 29.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02726867	NCT02726867	A1	A1
329	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-845 - Prevention of Epileptic Seizures in Acute intraCerebral Haemorrhage - ClinicalTrials.gov (NCT02631759). Stand des Eintrags: 04.10.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631759	NCT02631759	A1	A1
330	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2000): 000207 00-N-0207 - Effects of Levetiracetam on Cortical Excitability in Humans - ClinicalTrials.gov (NCT00006191). Stand des Eintrags: 04.03.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00006191	NCT00006191	A4	A4
331	Elpen Pharmaceutical Co. Inc. (2015): 2015-LVT-EL-54 - The Diagnosis and Management of Patients With Epilepsy: Nationwide, Multicenter Study of Recordings for the Diagnosis and Management of Patients With Epilepsy and Treatment With Levetiracetam in Daily Clinical Practice in Greece - ClinicalTrials.gov (NCT02356731). Stand des Eintrags: 18.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02356731	NCT02356731	A5	A5
332	University of Rochester (2012): LVT1R01NS074409 1R01NS074409-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Dose-Escalation, Safety And Feasibility Study Of Enteral Levetiracetam For Seizure Control In Pediatric Cerebral Malaria - ClinicalTrials.gov (NCT01660672). Stand des Eintrags: 15.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01660672	NCT01660672	A1	A1
333	Beth Israel Deaconess Medical Center (2008): 2007P000357 - Comparison of Different Antiepileptic Drug Monotherapies for the Occurrence of Premenstrual Dysphoric Disorder Among Women With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00612235). Stand des Eintrags: 26.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00612235	NCT00612235	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
334	SK Life Science, Inc. (2007): CR014317 Carisbamate Retention Study CaReS EudraCT # 2007-02929-78 CARISEPY3007 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00563459). Stand des Eintrags: 29.01.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00563459	NCT00563459	A3	A3
335	University of Rochester (2013): 7R01NS074409-02(U.S. NIH Grant/Contract) R01NS074409 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Safety and Feasibility Study of Enteral Levetiracetam vs. Phenobarbital for Seizure Control in Pediatric Cerebral Malaria - ClinicalTrials.gov (NCT01982812). Stand des Eintrags: 29.07.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01982812	NCT01982812	A1	A1
336	UCB Pharma (2005): N01192 - An Open Label, Exploratory, Dose-Escalation, Multicenter Study Examining the Safety, Tolerability and Efficacy of Ucb 44212 (Seletracetam) Used at Doses of 10, 20, 40, and 80 mg b.i.d. (Total Daily Doses of 20 - 160 mg) Administration (Oral Capsules) in Adult Subjects (18 - 65 Years) With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Who Are Currently Receiving Levetiracetam (LEV) But Still Experiencing Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00152503). Stand des Eintrags: 01.10.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00152503	NCT00152503	A5	A5
337	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): UP0070 2018-001941-16 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - ClinicalTrials.gov (NCT03695094). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
338	Beijing Pins Medical Co., Ltd (2015): PINS-015 - Prospective Cohort Study on the Efficacy of Vagus Nerve Stimulation for Children and Adolescents With Epilepsy(PVNS-CAE) - ClinicalTrials.gov (NCT02603991). Stand des Eintrags: 13.10.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02603991	NCT02603991	A1	A1
339	UCB Pharma (2006): N01326 - A Prospective Study Of Pregnancies Exposed to UCB Antiepileptic Drugs to Determine if There is a Potential Increase in the Risk of Major Birth Defects - ClinicalTrials.gov (NCT00345475). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00345475	NCT00345475	A4	A4
340	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
341	UniversitÃ© de Sherbrooke (2020): MP-31-2021-3687 - Generating Evidence on NonEpileptic, Stereotypical and Intermittent Symptoms (NESIS) in Chronic Subdural Hematomas - ClinicalTrials.gov (NCT04759196). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04759196	NCT04759196	A1	A1
342	Christoph P Hornik, MD MPH (2016): Pro00070924 - Pharmacokinetics of Anti-epileptic Drugs in Obese Children - ClinicalTrials.gov (NCT02993861). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02993861	NCT02993861	A1	A1
343	Dutch Epilepsy Clinics Foundation (2005): CMO 2002/183 - Second-Line Treatment Choice for Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00208520). Stand des Eintrags: 12.09.2006. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00208520	NCT00208520	A3	A3
344	UCB Pharma (2008): N01297 - Randomized, Comparative, Double-blind, Placebo-controlled, Triple-dummy, Four-way Cross-over Study to Investigate Neurocognitive Effects of Brivaracetam in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00736931). Stand des Eintrags: 28.05.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00736931	NCT00736931	A1	A1
345	Sunovion (2017): 093-701 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as First Add-on to Levetiracetam or Lamotrigine Monotherapy or as Later Adjunctive Treatment for Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Non-randomized Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03116828). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03116828	NCT03116828	A5	A5
346	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081157 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Multi-Center Comparative Flexible-Dose Study Of Pregabalin Versus Levetiracetam As Adjunctive Therapy To Reduce Seizure Frequency In Subjects With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00537238). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00537238	NCT00537238	A3	A3
347	Postgraduate Institute of Dental Sciences Rohtak (2020): Swati perio - Assessment of Bone Mineral Density and Periodontal Status in Patients With Epilepsy on Mono- and Combination Therapy of Antiepileptic Drug: A Cross-sectional Study. - ClinicalTrials.gov (NCT04262999). Stand des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04262999	NCT04262999	A4	A4
348	Duke University (2018): Pro00081334 - Phase II Trial of Seizure Prophylaxis in Brain Tumor Patients Undergoing Neurosurgical Procedure - ClinicalTrials.gov (NCT03436433). Stand des Eintrags: 25.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03436433	NCT03436433	A1	A1
349	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2010): 101335 - Pharmacokinetics and Safety of 50 mg/kg IV Levetiracetam (Keppra) in Full Term and Preterm Neonates - ClinicalTrials.gov (NCT01239212). Stand des Eintrags: 07.08.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01239212	NCT01239212	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
350	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): UP0070 2018-001941-16 (EudraCT Number) - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - ClinicalTrials.gov (NCT03695094). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
351	Korea UCB Co., Ltd. (2011): N01367 2014-002713-32 (EudraCT Number) - A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01498822). Stand des Eintrags: 20.08.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01498822	NCT01498822	A1	A1
352	Seoul National University Hospital (2014): 0620133760 - A Retrospective Study to Evaluate Retention Rate of Topiramate With That of Levetiracetam and Oxcarbazepine in a Long-term Epilepsy Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02098941). Stand des Eintrags: 28.03.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02098941	NCT02098941	A5	A5
353	Desitin Arzneimittel GmbH (2006): OXC-039/K EudraCT No: 2006-003834-14 - Safety and Efficacy of a Novel Modified Release Formulation of Oxcarbazepine (OXC MR) vs an Immediate Release Oxcarbazepine (OXC IR) Product in Patients With Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00391534). Stand des Eintrags: 15.04.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00391534	NCT00391534	A3	A3
354	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): NONE - Long Term Study of the Safety of OXC XR as in Pediatric Epilepsy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00918424). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00918424	NCT00918424	A1	A1
355	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P302 - Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of OXC XR as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00908349). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00908349	NCT00908349	A5	A5
356	Emory University (2013): IRB00066541 PCORI 527 (Other Grant/Funding Number: PCORI) - Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE) - ClinicalTrials.gov (NCT01891890). Stand des Eintrags: 19.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01891890	NCT01891890	A1	A1
357	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P107 - Multiple Dose, Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of OXC XR as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00918047). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00918047	NCT00918047	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
358	Desitin Arzneimittel GmbH (2010): OXC-044/K - Efficacy and Safety of an ER-formulation of Oxcarbazepine (Apydan Extent) in Epileptic Patients Under Consideration of Quality of Life Parameters - ClinicalTrials.gov (NCT01086501). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01086501	NCT01086501	A5	A5
359	Novartis Pharmaceuticals (2002): CTRI476E2339 - A Multicenter, Rater-blind, Randomized, Age-stratified, Parallel-group Study Comparing Two Doses of Oxcarbazepine as Monotherapy in Pediatric Patients With Inadequately-controlled Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00050947). Stand des Eintrags: 23.11.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00050947	NCT00050947	A2	A2
360	Novartis Pharmaceuticals (2002): CTRI476E 2340 - A Multicenter, Rater-blind, Randomized, Age-stratified, Parallel-group Study Comparing Two Doses of Oxcarbazepine as Adjunctive Therapy in Pediatric Patients With Inadequately-controlled Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00050934). Stand des Eintrags: 23.11.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00050934	NCT00050934	A1	A1
361	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
362	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-104 - Tolerability and Pharmacokinetics of a Single 900 mg Oral Dose of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01678976). Stand des Eintrags: 08.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01678976	NCT01678976	A1	A1
363	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-110 - Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01679002). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01679002	NCT01679002	A1	A1
364	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-127 - A Phase I, Single Centre, Open, Randomised, Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine in Healthy Subject - ClinicalTrials.gov (NCT00900237). Stand des Eintrags: 19.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00900237	NCT00900237	A1	A1
365	Christoph P Hornik, MD MPH (2016): Pro00070924 - Pharmacokinetics of Anti-epileptic Drugs in Obese Children - ClinicalTrials.gov (NCT02993861). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02993861	NCT02993861	A1	A1
366	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2008): 804P301 - Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of OXC XR as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00772603). Stand des	NCT00772603	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 11.02.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00772603			
367	GlaxoSmithKline (2011): 113917 - Clinical and Economic Burden of Uncontrolled Epilepsy: Analyses From a Medicaid Database and a Private Health Plan Database - ClinicalTrials.gov (NCT01390909). Stand des Eintrags: 08.10.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01390909	NCT01390909	A4	A4
368	Novartis (2006): CTRI476BRU01 - A 24-Week Prospective, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Effect on Seizure Frequency, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Monotherapy in Adult Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00275925). Stand des Eintrags: 30.11.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00275925	NCT00275925	A2	A2
369	Assiut University (2018): DS - Electroclinical Effect of Steroid in Patients With Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes - ClinicalTrials.gov (NCT03490487). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03490487	NCT03490487	A1	A1
370	Novartis (2006): CTRI476BRU02 - A 24-week Prospective Open-label Multicenter Study to Evaluate the Effect on Seizure Frequency, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Monotherapy in Children With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00275912). Stand des Eintrags: 23.02.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00275912	NCT00275912	A1	A1
371	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
372	Columbia University (2015): AAAI0750 - Women With Epilepsy: a Pilot Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Anti-epileptic Drug Effects in Levonorgestrel Intrauterine System Users - ClinicalTrials.gov (NCT02362373). Stand des Eintrags: 18.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02362373	NCT02362373	A1	A1
373	University Hospital, Rouen (2015): 2012/075/HP - Immunological and Viral Parameters in Patients Receiving Anti-epileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02556320). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02556320	NCT02556320	A4	A4
374	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-112 - An Open-label, Single-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093 in Subjects With Various Degrees of Renal Impairment - ClinicalTrials.gov (NCT02281422). Stand des Eintrags: 31.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281422	NCT02281422	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
375	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT03196466). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
376	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-105 - Single-dose and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Its Metabolites in Healthy Elderly Subjects Compared With Those in Healthy Young Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02172755). Stand des Eintrags: 19.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02172755	NCT02172755	A1	A1
377	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2004): 040209 04-N-0209 - Human Herpesvirus-6 and Its Effect on the GABA/Glutamate Balance in the Cerebrospinal Fluid and in the Brain From Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00085683). Stand des Eintrags: 04.03.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00085683	NCT00085683	A3	A3
378	GlaxoSmithKline (2010): 113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial -Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01227902). Stand des Eintrags: 17.10.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01227902	NCT01227902	A2	A2
379	Roxane Laboratories (2008): OXCA-02 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Oxcarbazapine 600 mg Tablets Under Fed Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT00616863). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00616863	NCT00616863	A2	A2
380	Roxane Laboratories (2008): OXCA-T600-PVFD-2 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Oxcarbazepine 600 mg Tablets Under Fed Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT00618046). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00618046	NCT00618046	A2	A2
381	Roxane Laboratories (2008): OXCA-01 - A Single Dose, Two-Treatment, Two-Period, Two-Sequence Crossover Bioequivalency Study of Oxcarbazepine 600 mg Tablets Under Fasting Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT00616681). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00616681	NCT00616681	A2	A2
382	IRCCS National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation (2014): FARM9A8J83 - A Randomized Controlled Trial of Generic Substitution of Antiepileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02429596). Stand des Eintrags: 29.04.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429596	NCT02429596	A3	A3
383	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-111 - An Open-label, Multiple-dose, Single-centre Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 2-093 in Subjects With Moderate Hepatic Impairment. - ClinicalTrials.gov (NCT02281526). Stand des Eintrags: 12.01.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02281526	NCT02281526	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
384	Oslo University Hospital (2007): Ketogenic diet EudraCT:2006-001776-20 - Comparing Ketogenic Diet With the Most Appropriate Antiepileptic Drug- a Randomized Study of Children With Mental Retardation and Drug Resistant Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00552526). Stand des Eintrags: 19.03.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00552526	NCT00552526	A3	A3
385	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C (Other Grant/Funding Number: USFDA) - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - ClinicalTrials.gov (NCT02707965). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
386	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-113 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF TWO SINGLE AND MULTIPLE HIGH DOSE REGIMENS OF BIA 2-093 IN HEALTHY VOLUNTEERS - ClinicalTrials.gov (NCT01879345). Stand des Eintrags: 30.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01879345	NCT01879345	A1	A1
387	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (2017): 2017-hs-30 - HLA Screening in Reducing the Risk of Antiepileptic Drug-induced Cutaneous Adverse Reactions: a Multicenter Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03184597). Stand des Eintrags: 05.09.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03184597	NCT03184597	A1	A1
388	Eisai Inc. (2011): E2007-G000-232 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01527006). Stand des Eintrags: 12.07.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01527006	NCT01527006	A1	A1
389	Sunovion (2015): SEP093-452 - An Exploratory Case-Control Study of Genetic and Clinical Factors for Serious Cutaneous Reactions Among Users of Eslicarbazepine Acetate - ClinicalTrials.gov (NCT02520557). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02520557	NCT02520557	A4	A4
390	Novartis Pharmaceuticals (2012): CRAD001M2304 2011-000860-90 (EudraCT Number) - A Three-arm, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Two Trough-ranges of Everolimus as Adjunctive Therapy in Patients With Tuberous Sclerosis Complex (TSC) Who Have Refractory Partial-onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01713946). Stand des Eintrags: 07.11.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01713946	NCT01713946	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
391	Eisai Inc. (2017): E2007-G000-506 - A Retrospective Multicenter Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03208660). Stand des Eintrags: 11.04.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03208660	NCT03208660	A5	A5
392	Eisai Co., Ltd. (2020): E2007-M065-411 - A Post Marketing Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FycompaÂ® (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04230044). Stand des Eintrags: 18.01.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04230044	NCT04230044	A5	A5
393	University of Arizona (2017): Fycompa Titration IIS - Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate - ClinicalTrials.gov (NCT03457129). Stand des Eintrags: 12.11.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03457129	NCT03457129	A4	A4
394	Eisai Inc. (2013): E2007-G000-402 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02033902). Stand des Eintrags: 07.09.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02033902	NCT02033902	A5	A5
395	Eisai Co., Ltd. (2017): E2007-M081-502 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03059329). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03059329	NCT03059329	A5	A5
396	Eisai Co., Ltd. (2017): E2007-M081-503 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03059381). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03059381	NCT03059381	A5	A5
397	Eisai Korea Inc. (2016): E2007-M065-505 - Post-Marketing Surveillance of Fycompa Film-coated Tablets 2/4/6/8/10/12mg in Korean Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02722590). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02722590	NCT02722590	A5	A5
398	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2016): maes 008 - "Rational Polytherapy" Using Perampanel Dual Therapy Anticonvulsant Combination Treatments of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study. - ClinicalTrials.gov (NCT02727101). Stand des Eintrags: 29.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02727101	NCT02727101	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
399	Eisai Limited (2020): E2007-M044-512 - A Prospective, Non-Interventional, Observational, Multicenter Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Adjunctive Therapy in the Routine Clinical Care of Subjects >=12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04252846). Stand des Eintrags: 29.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04252846	NCT04252846	A5	A5
400	Eisai Co., Ltd. (2015): E2007-J000-341 - An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT02427607). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02427607	NCT02427607	A5	A5
401	Eisai Pharmaceuticals India Pvt. Ltd (2019): E2007-M091-508 - A Prospective, Multicenter, Post-marketing Surveillance to Assess Safety & Efficacy of Perampanel in Indian Patients as An Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Patients With Epilepsy Aged 12 Years or Older - ClinicalTrials.gov (NCT03836924). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03836924	NCT03836924	A5	A5
402	Chinese University of Hong Kong (2018): 2016-HL-001 - Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong - ClinicalTrials.gov (NCT03457961). Stand des Eintrags: 27.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03457961	NCT03457961	A5	A5
403	Eisai Inc. (2019): E2007-G000-236 2018-004456-38 (EudraCT Number) - 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 Childhood Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04015141). Stand des Eintrags: 09.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04015141	NCT04015141	A1	A1
404	Kimford Jay Meador (2020): 54358 - Effects of Titration Rate on Cognitive and Behavioral Side Effects of Perampanel - ClinicalTrials.gov (NCT04417907). Stand des Eintrags: 16.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04417907	NCT04417907	A4	A4
405	National Taiwan University Hospital (2020): 201802018RIND - Director of Child Neurology, Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital - ClinicalTrials.gov (NCT04608799). Stand des Eintrags: 29.10.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04608799	NCT04608799	A1	A1
406	Eisai Inc. (2014): E2007-A001-408 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT02220972). Stand	NCT02220972	A7	A7

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 10.02.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02220972			
407	Eisai Co., Ltd. (2009): E2007-J081-233 - A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs) - ClinicalTrials.gov (NCT00903786). Stand des Eintrags: 29.08.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00903786	NCT00903786	A5	A5
408	Mayo Clinic (2020): 19-006286 NCI-2020-01290 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC2072 19-006286 (Other Identifier: Mayo Clinic in Florida) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase IV, Prospective, Open-Label, Parallel Study Evaluating the Effect of an Adjunctive Anti-Seizure Medication Using a Glutamatergic Modulator in Patients With Focal Epilepsy and High-Grade Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT04650204). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04650204	NCT04650204	A5	A5
409	Eisai Inc. (2016): E2007-G000-504 - A Retrospective Multicenter Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Routine Clinical Care in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02736162). Stand des Eintrags: 09.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02736162	NCT02736162	A2	A2
410	Eisai Inc. (2014): NONE - An Extended Access Program (EAP) for Perampanel - ClinicalTrials.gov (NCT02307578). Stand des Eintrags: 06.05.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02307578	NCT02307578	A5	A5
411	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2011): A0081041 2010-020852-79 (EudraCT Number) XALCORY 1014 (Other Identifier: Alias Study Number) - A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN 4 -16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - ClinicalTrials.gov (NCT01389596). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01389596	NCT01389596	A1	A1
412	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2011): A0081106 2011-001412-65 (EudraCT Number) - A 12-MONTH OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS 1 MONTH TO 16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES AND PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS 5 TO 65 YEARS OF AGE WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - ClinicalTrials.gov (NCT01463306). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01463306	NCT01463306	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
413	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2008): A0081213 - Non-Interventional Study (NIS) With Lyrica In Patients With Epilepsy As Adjunctive Therapy Of Partial Seizures To Reduce Seizure Frequency - ClinicalTrials.gov (NCT00684424). Stand des Eintrags: 10.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00684424	NCT00684424	A5	A5
414	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2010): A0081194 2010-019035-35 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multi-center Trial Of Pregabalin Controlled Release Formulation As Adjunctive Therapy In Adults With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01262677). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01262677	NCT01262677	A2	E
415	Pfizer (2005): 1008-114 - Pregabalin Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00150293). Stand des Eintrags: 05.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00150293	NCT00150293	A5	A5
416	Pfizer (2005): 1008-010 - Pregabalin Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00141388). Stand des Eintrags: 06.11.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141388	NCT00141388	A5	A5
417	Pfizer (2005): 1008-035 - Pregabalin BID Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00141336). Stand des Eintrags: 01.01.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141336	NCT00141336	A5	A5
418	Pfizer (2005): 1008-012 - Pregabalin Open-Label, Multicenter Add-On Trial Following a 4-Day Double-Blind Transition Period to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00141245). Stand des Eintrags: 01.01.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141245	NCT00141245	A5	A5
419	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2005): A0081015 - Pregabalin in Partial Seizures (PREPS) Extension Study: An 18-month Follow-on Open-label, International, Multicenter Add-on Therapy Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00143130). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00143130	NCT00143130	A5	A5
420	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081236 - Non-Interventional Study (NIS) With Lyrica In Patients With Epilepsy As Adjunctive Therapy Of Partial Seizures To Reduce Seizure Frequency - ClinicalTrials.gov (NCT00922987). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00922987	NCT00922987	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
421	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081075 2010-020731-39 (EudraCT Number) - A 12-month Open-label Extension Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Flexible Doses Of Pregabalin In Pediatric Patients With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00448916). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00448916	NCT00448916	A5	A5
422	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081074 - A Placebo-Controlled, Escalating Dose, Multiple Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of Pregabalin In Pediatric Patients With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00437281). Stand des Eintrags: 11.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00437281	NCT00437281	A1	A1
423	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081157 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Multi-Center Comparative Flexible-Dose Study Of Pregabalin Versus Levetiracetam As Adjunctive Therapy To Reduce Seizure Frequency In Subjects With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00537238). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00537238	NCT00537238	A3	A3
424	Pfizer (2006): A0081096 2009-014269-25 (EudraCT Number) - PROSPECTIVE RANDOMIZED 12-WEEK CONTROLLED STUDY OF VISUAL FIELD CHANGE IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES RECEIVING PREGABALIN OR PLACEBO - ClinicalTrials.gov (NCT00351611). Stand des Eintrags: 21.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00351611	NCT00351611	A4	A4
425	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2008): A0081160 - An Open-Label Multicenter Extension Study To Determine Long Term Safety And Efficacy Of Pregabalin (Lyrica) As Monotherapy In Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00596466). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00596466	NCT00596466	A2	A2
426	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2006): A0081090 - Pregabalin In Partial Seizures (PREPS): An Open-Label, Multicenter Add On Therapy Trial. A Phase IV Open-Label Trial Using 150,300, 600 mg/Day Of Pregabalin - ClinicalTrials.gov (NCT00407797). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00407797	NCT00407797	A5	A5
427	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081047 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter Efficacy And Safety Study Of Pregabalin (Lyrica) As Monotherapy In Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00524030). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00524030	NCT00524030	A2	A2
428	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2006): A0081088 - Lyrica (Pregabalin) Administered As An Add-On Therapy For Partial Seizures (LEADER) An Open-Label, Multicenter Add-On Therapy Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00288639). Stand des Eintrags:	NCT00288639	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00288639			
429	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2014): A0081042 2013-003420-37 (EudraCT Number) - A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin As Adjunctive Therapy In Children 1 Month Through <4 Years Of Age With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT02072824). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02072824	NCT02072824	A1	A1
430	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2005): A0081005 - Pregabalin In Partial Seizures (Preps) : An Open-Label, International, Multicenter Add-On Therapy Trial - ClinicalTrials.gov (NCT00141427). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141427	NCT00141427	A5	A5
431	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2012): A0081105 2010-023263-18 (EudraCT Number) - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - PROTOCOL A0081105 - ClinicalTrials.gov (NCT01747915). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01747915	NCT01747915	A1	A1
432	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2005): A0081079 - Pregabalin Add-On Titration Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin (150 mg - 600 mg/Day) Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Subjects With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00141258). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141258	NCT00141258	A7	A7
433	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2006): A0081140 - An Open-Label, Multi-Center, Add-On Study Of Pregabalin (LYRICA) In Subjects With Refractory Partial Seizures Who Have Completed Studies 1008-010, 1008-035, 1008-114 Or 1008-164 - ClinicalTrials.gov (NCT00372528). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00372528	NCT00372528	A5	A5
434	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2006): A0081046 - A Randomized, Comparative, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Monotherapy, Study Of Pregabalin (Lyrica) And Lamotrigine (Lamictal) In Patients With Newly Diagnosed Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00280059). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00280059	NCT00280059	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
435	Pfizer (2005): 1008-000-164 - Pregabalin BID Open-Label Add-On Trial: A Follow-Up Study To Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00143143). Stand des Eintrags: 24.07.2006. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00143143	NCT00143143	A5	A5
436	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2007): A0081143 2007-003161-40 (EudraCT Number) 207103 (Other Identifier: Alias Study Number) - A Randomized, Double-blind, Parallel-group Multi-center Comparative Flexible-dose Trial Of Pregabalin Versus Gabapentin As Adjunctive Therapy In Subjects With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00537940). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00537940	NCT00537940	A3	A3
437	Pfizer (2005): 1008-008 - Pregabablin Open-Label, Follow-On Safety Trial In Patients With Refractory Partial Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00141414). Stand des Eintrags: 01.01.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141414	NCT00141414	A5	A5
438	Rush University Medical Center (2011): GA0082BY - Does Pregabalin Improve Symptoms of Anxiety in Patients With Epilepsy? A Comparison With Sertraline - ClinicalTrials.gov (NCT01309074). Stand des Eintrags: 07.12.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01309074	NCT01309074	A3	A3
439	Northeast Regional Epilepsy Group (2010): NEREG-001 - An Open Label, Randomized Study Prospectively Examining the Effect on Anxiety in Partial Epilepsy Patients Treated With Pregabalin - ClinicalTrials.gov (NCT01128712). Stand des Eintrags: 14.09.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01128712	NCT01128712	A5	A5
440	Pfizer (2008): 1008-000-167 - Pregabalin BID Add-on Trial: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Single-Center Sleep EEG Study in Patients With Partial Seizures and Sleep Disturbance Part B: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study of Pregabalin Add-on Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT00643136). Stand des Eintrags: 24.04.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00643136	NCT00643136	A4	A4
441	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01587339). Stand des Eintrags: 16.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
442	Dr Andrea Rossetti (2008): CDR0000586523 CHUV-Neurology-CePO-LEV-PGB EU-20807 - Levetiracetam and Pregabalin for Monotherapy in Patients With Brain Tumors and Seizures. A Phase II Randomized Study. - ClinicalTrials.gov (NCT00629889). Stand des Eintrags: 22.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00629889	NCT00629889	A2	A2
443	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily	NCT00855738	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738			
444	GlaxoSmithKline (2011): 113917 - Clinical and Economic Burden of Uncontrolled Epilepsy: Analyses From a Medicaid Database and a Private Health Plan Database - ClinicalTrials.gov (NCT01390909). Stand des Eintrags: 08.10.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01390909	NCT01390909	A4	A4
445	Yung Shin Pharm. Ind. Co., Ltd. (2018): YSP-RJH3001-01 - A Randomized, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profiles of Two Formulation of Pregabalin in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT03712475). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03712475	NCT03712475	A1	A1
446	Mayo Clinic (2020): 19-006286 NCI-2020-01290 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC2072 19-006286 (Other Identifier: Mayo Clinic in Florida) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase IV, Prospective, Open-Label, Parallel Study Evaluating the Effect of an Adjunctive Anti-Seizure Medication Using a Glutamatergic Modulator in Patients With Focal Epilepsy and High-Grade Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT04650204). Stand des Eintrags: 25.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04650204	NCT04650204	A5	A5
447	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT03196466). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
448	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2018): 2018-13 - Study of the Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03636958). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03636958	NCT03636958	A1	A1
449	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2010): A0081138 - Post Marketing Surveillance Study For Observing Safety And Efficacy Of Lyrica - ClinicalTrials.gov (NCT01220180). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01220180	NCT01220180	A5	A5
450	Oslo University Hospital (2007): Ketogenic diet EudraCT:2006-001776-20 - Comparing Ketogenic Diet With the Most Appropriate Antiepileptic Drug- a Randomized Study of Children With Mental Retardation and Drug Resistant Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00552526). Stand des Eintrags: 19.03.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00552526	NCT00552526	A3	A3
451	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2016): maes 008 - "Rational Polytherapy" Using Perampanel Dual Therapy Anticonvulsant Combination Treatments of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study. - ClinicalTrials.gov (NCT02727101). Stand des Eintrags:	NCT02727101	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	29.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02727101			
452	NorthShore University HealthSystem (2016): EH14-355 1R01HS024057-01 (U.S. AHRQ Grant/Contract) - Quality Improvement and Practice Based Research in Neurology Using the Electronic Medical Record - ClinicalTrials.gov (NCT02670161). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02670161	NCT02670161	A4	A4
453	Janssen Korea, Ltd., Korea (2012): CR015865 TOPMATEPY4053 - A Prospective, Observational, Multi-center Study to Assess Long-term Retention Rate of Topiramate in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01682681). Stand des Eintrags: 06.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01682681	NCT01682681	A5	A5
454	Janssen Korea, Ltd., Korea (2005): CR005077 - A Randomized, Open Label, Comparative, Multi-center Clinical Trial to Determine the Efficacy and Safety of Topiramate Comparing With Carbamazepine in Benign Rolandic Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00216567). Stand des Eintrags: 01.02.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00216567	NCT00216567	A1	A1
455	Johnson & Johnson Pte Ltd (2012): CR017830 TOPMATEPY4049 (Other Identifier: Janssen-Cilag VIETNAM) TOP-VN -0107 (Other Identifier: Janssen-Cilag VIETNAM) - Open Flexible Dose Optimisation Trial Assessing Tolerability and Efficacy of Topiramate Monotherapy in Recently Diagnosed Patients With Epilepsy Who Are Treatment Naive or Have Failed One Anti-Epileptic Drug Treatment in Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT01689649). Stand des Eintrags: 01.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689649	NCT01689649	A2	A2
456	Chinese University of Hong Kong (2009): TPM2009 - Topiramate Treatment for Patients With Epilepsy and Learning Disability : A Prospective Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT00956696). Stand des Eintrags: 11.08.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00956696	NCT00956696	A5	A5
457	Janssen Research & Development, LLC (2014): CR104425 TOPMATEPY4067 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) 2012-001552-19 (EudraCT Number) - A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Flexible-Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of Topiramate as Monotherapy Compared With Levetiracetam as Monotherapy in Pediatric Subjects With New or Recent-Onset Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02201251). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02201251	NCT02201251	A2	A2
458	Seoul National University Hospital (2014): 0620140190 (2013-2172) - A Clinical Pharmacokinetics Comparing Brand and Generic Topiramate in Epilepsy Patients : A Open-label,Randomised, Three-period Crossover Study - ClinicalTrials.gov (NCT02113787). Stand des Eintrags:	NCT02113787	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	18.10.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02113787			
459	Johnson & Johnson Taiwan Ltd (2012): CR017248 TOPMATEPY4061 (Other Identifier: Janssen-Cilag Taiwan) TOP-TWN-MA4 (Other Identifier: Janssen-Cilag Taiwan) - Topiramate in the Treatment of Epilepsy: 1st Add-on vs. Mono-therapy Study in Neuro-Surgical Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01627860). Stand des Eintrags: 29.10.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01627860	NCT01627860	A1	A1
460	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002872 - A Pilot Study of Topiramate in Childhood Absence Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00210574). Stand des Eintrags: 10.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00210574	NCT00210574	A1	A1
461	Seoul National University Hospital (2014): 0620133760 - A Retrospective Study to Evaluate Retention Rate of Topiramate With That of Levetiracetam and Oxcarbazepine in a Long-term Epilepsy Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02098941). Stand des Eintrags: 28.03.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02098941	NCT02098941	A5	A5
462	Upsher-Smith Laboratories (2010): P09-005 - Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of USL255 as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial-Onset Seizures Who Had Participated in P09-004, a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study - ClinicalTrials.gov (NCT01191086). Stand des Eintrags: 23.02.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01191086	NCT01191086	A5	A5
463	University of Pennsylvania (2008): PR043514 - Preventing Epilepsy After Traumatic Brain Injury: A Pilot, Single-center Randomized Trial of Topiramate to Prevent Seizures After Moderate to Severe TBI - ClinicalTrials.gov (NCT00598923). Stand des Eintrags: 27.06.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00598923	NCT00598923	A1	A1
464	UCB Korea Co., Ltd. (2010): N01353 - A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center, Comparative, Phase IV Trial of Levetiracetam (LEV) Versus Topiramate (TPM) as Adjunctive Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01229735). Stand des Eintrags: 15.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01229735	NCT01229735	A3	A3
465	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2010): 538P108 - A Conversion Study to Determine the Relative Bioavailability of TPM MR vs TPM IR in Subjects With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01114854). Stand des Eintrags: 18.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01114854	NCT01114854	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
466	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005461 - TOPAMAX (Topiramate) Monotherapy Comparison Trial to Standard Monotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed Epilepsy (RWJ-17021-000); Phase IIIB - ClinicalTrials.gov (NCT00236717). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236717	NCT00236717	A1	A1
467	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004663 - A Double-blind Trial Comparing the Efficacy, Tolerability and Safety of Monotherapy Topiramate Versus Phenytoin in Subjects With Seizures Indicative of New Onset Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00210782). Stand des Eintrags: 10.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00210782	NCT00210782	A2	A2
468	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002869 - TOPAMAXï¿½ (Topiramate) Initiated as Monotherapy in Epilepsy (TIME): A Multicenter, Outpatient, Open-Label, Study to Evaluate the Dosing, Effectiveness and Safety of TOPAMAXï¿½ as Monotherapy in the Treatment of Epilepsy in Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00266604). Stand des Eintrags: 10.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00266604	NCT00266604	A2	A2
469	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005566 - Double-Blind, Parallel Comparison of Topiramate 300 mg Twice Daily to Placebo in Patients With Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00236847). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236847	NCT00236847	A2	E
470	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005458 - Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate and Placebo in Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00236730). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236730	NCT00236730	A2	E
471	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005452 - Double-Blind, Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate and Placebo in Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00236691). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236691	NCT00236691	A7	A7
472	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005563 - Double-Blind Parallel Comparison of Topiramate 200 mg Twice Daily to Placebo in Patients With Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00236873). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236873	NCT00236873	A2	E
473	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005569 - Double-Blind Parallel Comparison of Topiramate 400 mg Twice Daily to Placebo in Patients With Refractory Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00236860). Stand des Eintrags:	NCT00236860	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236860			
474	Janssen Cilag Pharmaceutica S.A.C.I., Greece (2006): CR003472 - An Open-label Observation Study of Topiramate Administration as Adjuvant Therapy for Focal Epilepsy, Lennox-Gastaut Syndrome Epileptic Seizures and Generalized Tonoclonic Seizures in Adults and Children Aged 2 Years and Older - ClinicalTrials.gov (NCT00297349). Stand des Eintrags: 27.04.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00297349	NCT00297349	A1	A1
475	University of Minnesota (2008): 0804M29861 - Phase I Pharmacokinetic and Safety Study of Intravenous Topiramate in Adult Patients - ClinicalTrials.gov (NCT00753493). Stand des Eintrags: 18.07.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00753493	NCT00753493	A5	A5
476	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005470 - Single Center TOPAMAXï¿½ (Topiramate) Monotherapy Trial in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00266591). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00266591	NCT00266591	A2	A2
477	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003259 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Monotherapy Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Doses of Topiramate in the Treatment of Newly Diagnosed or Recurrent Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00231556). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00231556	NCT00231556	A1	A1
478	Janssen Cilag Pharmaceutica S.A.C.I., Greece (2006): CR002119 - An Open Observational Safety Study During Administration of Topamac, as Monotherapy in Epileptic Patients With no Prior Treatment or Unsuccessfully Treated With Other Antiepileptic Drug - ClinicalTrials.gov (NCT00297323). Stand des Eintrags: 27.04.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00297323	NCT00297323	A5	A5
479	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005830 - Topiramate Clinical Trial in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00236418). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236418	NCT00236418	A1	A1
480	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003703 - Prospective Pilot Study on Metabolism and Weight Changes in Subjects With Diagnosed Partial Onset Epilepsy, With or Without Secondarily Generalized Seizures and Treated With Topiramate. - ClinicalTrials.gov (NCT00236886). Stand des Eintrags: 28.04.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236886	NCT00236886	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
481	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005455 - Topiramate Clinical Trial in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00236704). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236704	NCT00236704	A1	A1
482	GlaxoSmithKline (2011): 116144 - A Relative Bioavailability Study of Two Formulations of Topiramate 100 mg Coated Tablet in Healthy Male Volunteers, the Test Formulation Produced by Dr. Reddy's Laboratories Ltd. and the Reference Formulation (TopamaxÂ®) Marked by Janssen-Cilag FarmacÃªutica Ltda. - ClinicalTrials.gov (NCT01439438). Stand des Eintrags: 28.06.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01439438	NCT01439438	A1	A1
483	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005467 - Topiramate (RWJ 17021-000) Clinical Trial In Children With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00236743). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236743	NCT00236743	A1	A1
484	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005464 - A Double-Blind Trial of Topiramate in Subjects With Lennox-Gastaut Syndrome. - ClinicalTrials.gov (NCT00236756). Stand des Eintrags: 03.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236756	NCT00236756	A1	A1
485	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2008): CR002239 - An Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study of the Bioavailability of an Oral Liquid Formulation Relative to the Marketed Sprinkle Capsule Formulation of Topiramate RWJ-17021-000 in Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT00701493). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00701493	NCT00701493	A1	A1
486	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-120 - A Phase-1, Open-label, Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200 mg and Topiramate 200 mg Following Multiple Dose Administrations in Healthy Male - ClinicalTrials.gov (NCT02283814). Stand des Eintrags: 22.12.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02283814	NCT02283814	A1	A1
487	Upsher-Smith Laboratories (2010): P09-004 2009-016996-31 (EudraCT Number) - A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of USL255 as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01142193). Stand des Eintrags: 22.05.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01142193	NCT01142193	A2	E
488	Janssen Korea, Ltd., Korea (2009): CR015856 TOP-KOR-31 - A Cross-sectional, Comparative, Multi-center Study to Investigate the Effect of Topiramate Monotherapy on Markers of Bone Mineral Metabolism and Bone Mineral Density in Premenopausal Women With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01030094). Stand des Eintrags:	NCT01030094	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	26.06.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01030094			
489	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002503 - Topiramate (RWJ-17021-000) Monotherapy Clinical Trial in Patients With Recently Diagnosed Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00230698). Stand des Eintrags: 15.11.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00230698	NCT00230698	A2	A2
490	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002233 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed Dose-Ranging Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Topiramate Oral Liquid and Sprinkle Formulations as an Adjunct to Concurrent Anticonvulsant Therapy for Infants (1-24 Months of Age) With Refractory Partial-Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00113815). Stand des Eintrags: 26.03.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00113815	NCT00113815	A1	A1
491	Eisai Korea Inc. (2005): E2090-S082-403 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00154076). Stand des Eintrags: 02.09.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00154076	NCT00154076	A3	A3
492	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
493	SK Life Science, Inc. (2007): CR014317 Carisbamate Retention Study CaReS EudraCT # 2007-02929-78 CARISEPY3007 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00563459). Stand des Eintrags: 29.01.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00563459	NCT00563459	A3	A3
494	University of Sao Paulo (2017): 2.140.103 - Effect of Anti-epileptic Drugs on Etonogestrel-releasing Implant Pharmacokinetics in Women With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03307863). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03307863	NCT03307863	A3	A3
495	McMaster Children's Hospital (2017): 1137 - Use of Sodium Bicarbonate to Alkalinize Serum/Urine in Pediatric Patients Treated With Topiramate (Pilot Study) - ClinicalTrials.gov (NCT03354507). Stand des Eintrags: 28.11.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03354507	NCT03354507	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
496	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
497	UniversitÃ© de Sherbrooke (2020): MP-31-2021-3687 - Generating Evidence on NonEpileptic, Stereotypical and Intermittent Symptoms (NESIS) in Chronic Subdural Hematomas - ClinicalTrials.gov (NCT04759196). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04759196	NCT04759196	A1	A1
498	Christoph P Hornik, MD MPH (2016): Pro00070924 - Pharmacokinetics of Anti-epileptic Drugs in Obese Children - ClinicalTrials.gov (NCT02993861). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02993861	NCT02993861	A1	A1
499	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11821 UCLA-567 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00004776). Stand des Eintrags: 24.06.2005. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004776	NCT00004776	A5	A5
500	Cerebral Therapeutics LLC (2019): CLN100P.01 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess Intracerebroventricular (ICV) Delivery of CT-010 Via an Implantable Pump and a Cranial Port and Double Lumen Catheter (ICVRX) in Subjects With Focal Seizures, With Temporal Lobe Onset With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT04153175). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04153175	NCT04153175	A2	A2
501	Cerebral Therapeutics LLC (2016): DA071976 - A Dose Ranging Pilot Study to Assess Intracerebroventricular (ICV) Delivery of Valproate in Subjects With Focal Seizures, With Temporal Lobe Onset With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT02899611). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02899611	NCT02899611	A2	A2
502	Vince & Associates Clinical Research, Inc. (2013): RIHSC #13-019D - An Open Label, Randomized, Four-period, Two-sequence, Fully Replicated, Single-dose, Crossover Study of the Relative Bioavailability of Two Formulations of Extended-release Divalproex Sodium Tablets in Fed Patients With Stable Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT01898676). Stand des Eintrags: 12.07.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01898676	NCT01898676	A5	A5
503	Cerebral Therapeutics LLC (2020): CLN100P.02 - An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, and Tolerability of Intracerebroventricular (ICV) Delivery of Valproate in Subjects With Focal Seizures, With Temporal Lobe Onset With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT04529954). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04529954	NCT04529954	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
504	Abbott (2003): M02-552 - A Study of the Safety and Efficacy of Depakote Sprinkle Capsules in the Treatment of Partial Seizures in Children - ClinicalTrials.gov (NCT00067431). Stand des Eintrags: 04.08.2006. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00067431	NCT00067431	A1	A1
505	Sanofi (2006): L_8971 EudraCT #: 2005-004041-33 - Therapeutic Follow-up Observational Study and Population Kinetics Ancillary Study of Valproate Microgranules (MicropakineÂ® SR) in Patients Aged Between 6 Months and 15 Years Suffering From Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00385411). Stand des Eintrags: 06.10.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00385411	NCT00385411	A5	A5
506	Mazandaran University of Medical Sciences (2019): LEVIGS - Comparison Study of Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Valproate in Treatment of Idiopathic Generalized Tonic-clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT03940326). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03940326	NCT03940326	A1	A1
507	Abbott (2008): M02-461 - A 14 Day Randomized, Open-Label, Cross-Over, Single Center, Outpatient Study of Depakote Delayed-Release or Depakote Sprinkle vs. Divalproex Sodium Extended-Release in Child and Adolescent Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00646711). Stand des Eintrags: 28.03.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00646711	NCT00646711	A3	A3
508	Children's Mercy Hospital Kansas City (2005): PPRU 10606 NIH Grant HD044239 - The Role of Drug Metabolizing Enzymes in the Pathogenesis Adverse Drug Reactions in Children - ClinicalTrials.gov (NCT00224952). Stand des Eintrags: 14.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00224952	NCT00224952	A1	A1
509	Sun Yat-sen University (2010): VPA20100716 - Exploration of Genotype Based Personalized Prescription of Valproate Sodium in Anti-epileptic Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT01172626). Stand des Eintrags: 30.07.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01172626	NCT01172626	A5	A5
510	GlaxoSmithKline (2005): LAM-2003-01 - Validation Of Qolie-10 For Epilepsy, Comparison Of Quality Of Life In Patients Treated With Lamotrigine Or Valproic Acid - ClinicalTrials.gov (NCT00264680). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00264680	NCT00264680	A3	A3
511	Orlando Health, Inc. (2006): 3D20-2006 - Compliance With Once-Daily Divalproex Extended-Release Tablets (Depakote-ER) Versus Multiple-Daily Dose Valproic Acid Capsules (Depakene) in Epilepsy: A Randomized, Parallel, Prospectively-Controlled Outpatient Comparison - ClinicalTrials.gov (NCT00356018). Stand des Eintrags: 04.03.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00356018	NCT00356018	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
512	Vanderbilt University Medical Center (2008): IRB# 070849 - Effect of Small Changes in Plasma Valproic Acid Concentration on the Photoparoxysmal Response - ClinicalTrials.gov (NCT00609245). Stand des Eintrags: 14.06.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00609245	NCT00609245	A3	A3
513	Zagazig University (2019): ZU-IRB#4731\ 24-1-2018 - Effect of Valproate Versus Levetiracetam Monotherapy on Reproductive Functions in Newly Diagnosed Epileptic Males - ClinicalTrials.gov (NCT03953781). Stand des Eintrags: 17.05.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03953781	NCT03953781	A1	A1
514	UCB Pharma (2005): N01175 2004-001339-41 (EudraCT Number) - A Therapeutic Confirmatory, Open-label, Multi-center, Randomized 2 Parallel Groups, Community-based Trial Studying the Efficacy and Safety of Levetiracetam (1000 to 3000 mg/Day Oral Tablets 250-500 mg b.i.d.) Compared to Sodium Valproate (1000 to 2000 mg/Day Oral ER Tablets 300-500 mg b.i.d.) and Carbamazepine (600 to 1600 mg/Day Oral CR Tablets 200-400 mg b.i.d.) as Monotherapy in Subjects With Newly Diagnosed Epilepsy. - ClinicalTrials.gov (NCT00175903). Stand des Eintrags: 17.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00175903	NCT00175903	A1	A1
515	University of Kansas (2006): 10399 - Overnight Versus Progressive Conversion of Multiple Daily Dose Enteric-Coated Divalproex to Once-Daily Divalproex Extended Release: Which Strategy is Better Tolerated by Patients With Intellectual Disabilities? - ClinicalTrials.gov (NCT00347152). Stand des Eintrags: 12.09.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00347152	NCT00347152	A3	A3
516	Desitin Arzneimittel GmbH (2009): VPA 044/K - Non Interventional Trial of Valproate Sustained Release Minitablets Once Daily in the Evening - ClinicalTrials.gov (NCT00870688). Stand des Eintrags: 20.05.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00870688	NCT00870688	A5	A5
517	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2004): U01NS045911(U.S. NIH Grant/Contract) U01NS045803 (U.S. NIH Grant/Contract) - Childhood Absence Epilepsy Rx PK-PD-Pharmacogenetics Study - ClinicalTrials.gov (NCT00088452). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00088452	NCT00088452	A1	A1
518	Sanofi (2018): BEX15316 2017-004987-36 (EudraCT Number) U1111-1205-1651 (Other Identifier: UTN) - An Open-label Study of Excretion Balance and Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of [14C]-Sodium Valproate (3.7 MBq) in Healthy Postmenopausal or Permanently Sterile Female Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT03681158). Stand des Eintrags: 23.05.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03681158	NCT03681158	A1	A1
519	Sandoz (2009): 2006-1294 - A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Divalproex Sodium 125 MG Delayed Release Tablets Under Fasting Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT00864006). Stand des	NCT00864006	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 29.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00864006			
520	Eisai Limited (2008): E2090-E044-406 2007-005313-19 (EudraCT Number) - A Multicentre, Randomised, Active Comparator, Parallel Group Study To Compare The Effect On Cognition Of Adjunctive Therapy With Zonisamide Versus Sodium Valproate - ClinicalTrials.gov (NCT00713622). Stand des Eintrags: 03.11.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00713622	NCT00713622	A3	A3
521	Leiden University Medical Center (2017): 77353 - Seizure Treatment IN Glioma (STING): Comparing a Treatment Strategy With Levetiracetam Versus Treatment With Valproic Acid in Glioma Patients With a First Seizure - ClinicalTrials.gov (NCT03048084). Stand des Eintrags: 18.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03048084	NCT03048084	A1	A1
522	Mansoura University Hospital (2019): Mansoura University Hospital 8 - PSG in Valproate-induced Nocturnal Enuresis in Children - ClinicalTrials.gov (NCT04191863). Stand des Eintrags: 07.05.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04191863	NCT04191863	A1	A1
523	Yonsei University (2008): 109887 - An Open Label, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lamotrigine / Valproate Coadministration and Carbamazepine as Initial Pharmacotherapy in Epilepsies (Phase â…£) - ClinicalTrials.gov (NCT00807989). Stand des Eintrags: 27.07.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00807989	NCT00807989	A2	A2
524	Chinese University of Hong Kong (2005): CRE-2004.399 - Hormone Profiles in Adults Treated With Valproate vs. Lamotrigine Monotherapy for Newly Diagnosed Epilepsy: A Prospective Randomised Study - ClinicalTrials.gov (NCT00137709). Stand des Eintrags: 31.10.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00137709	NCT00137709	A1	A1
525	Xijing Hospital (2013): 20130814-7 - Clinical Study on the Neuroprotection and Epilepsy Prevention of Valproate Acid Administered After Severe Traumatic Brain Injury - ClinicalTrials.gov (NCT02027987). Stand des Eintrags: 06.01.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02027987	NCT02027987	A1	A1
526	GW Research Ltd (2015): GWEP1447 Blinded Phase 2015-002939-18 (EudraCT Number) - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Pharmacokinetic Trial in 2 Parallel Groups to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and GWP42003-P in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02607891). Stand des Eintrags: 25.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607891	NCT02607891	A3	A3
527	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2000): 199/12249 UW-19643 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00004817). Stand des Eintrags:	NCT00004817	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	24.06.2005. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004817			
528	GlaxoSmithKline (2014): 200776 - Valproate Dose Reduction and Its Clinical Evaluation by Introducing Lamotrigine in Japanese Women With Epilepsy - Single Arm, Multicenter, and Open-label Study - - ClinicalTrials.gov (NCT02100644). Stand des Eintrags: 17.11.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02100644	NCT02100644	A5	A5
529	Sandoz (2009): 2005-1050 - A Single-Dose Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Divalproex Sodium 500 mg Delayed Release Tablets Under Fed Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT00913848). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00913848	NCT00913848	A2	A2
530	Janssen Korea, Ltd., Korea (2009): CR015856 TOP-KOR-31 - A Cross-sectional, Comparative, Multi-center Study to Investigate the Effect of Topiramate Monotherapy on Markers of Bone Mineral Metabolism and Bone Mineral Density in Premenopausal Women With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01030094). Stand des Eintrags: 26.06.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01030094	NCT01030094	A2	A2
531	Beth Israel Deaconess Medical Center (2006): 2005P000379 - Variation of Serum Valproate and Lamotrigine Levels in Relation to The Menstrual Cycle and Oral Contraceptive Use - ClinicalTrials.gov (NCT00296413). Stand des Eintrags: 14.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00296413	NCT00296413	A4	A4
532	Virginia Commonwealth University (2006): VCUHM10204 - Tolerability and Efficacy of Depakote-ER in the Elderly - ClinicalTrials.gov (NCT00318929). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00318929	NCT00318929	A5	A5
533	Veterans Affairs Medical Center, Miami (2006): 7332.55b - Conversion From Multiple-Daily Dose Enteric-Coated Depakote to Once-Daily Depakote ER in Elderly Outpatients With Epilepsy or Behavioral Disturbances: - ClinicalTrials.gov (NCT00312676). Stand des Eintrags: 10.04.2006. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00312676	NCT00312676	A3	A3
534	Abbott (2005): M04-714 - An Open Label Study for Treatment of Partial Seizures in Children - ClinicalTrials.gov (NCT00102713). Stand des Eintrags: 21.05.2007. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00102713	NCT00102713	A1	A1
535	GW Research Ltd (2015): GWEP1447 Open-label Extension 2015-002939-18 (EudraCT Number) - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Pharmacokinetic Trial in 2 Parallel Groups to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and GWP42003-P in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02607904). Stand des Eintrags: 25.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607904	NCT02607904	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
536	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2013): P100148 2011-006340-75 (EudraCT Number) - Randomized and Multicenter Study Assessing the Efficacy of Intravenous Sodium Valproate in Addition to First Line Anti Epileptic Treatment of Generalized Convulsive Status Epilepticus. - ClinicalTrials.gov (NCT01791868). Stand des Eintrags: 16.10.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01791868	NCT01791868	A2	A2
537	Children's National Research Institute (2005): CNMC IRB 3579 - Use of Sustained Release Antiepileptic Medication (DepakoteÂ® ER) for Pediatric Epilepsy in a Mental Retardation/Developmental Disorder Population - ClinicalTrials.gov (NCT00207935). Stand des Eintrags: 05.05.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00207935	NCT00207935	A1	A1
538	Northwell Health (2010): 10-266A - Does Valproate Increase Levels of Folate Receptor Autoantibodies in Women? - ClinicalTrials.gov (NCT01231646). Stand des Eintrags: 20.11.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01231646	NCT01231646	A1	A1
539	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2010): CR015802 R076477BIM1003 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study Between Steady-State Valproic Acid and Single-Dose Paliperidone Extended-Release in Healthy Men - ClinicalTrials.gov (NCT01060228). Stand des Eintrags: 24.12.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01060228	NCT01060228	A1	A1
540	Johns Hopkins University (2020): IRB00241856 - A Prospective, Case-control Evaluation of Ketogenic Dietary Therapy for New-onset Childhood Absence Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT04274179). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04274179	NCT04274179	A1	A1
541	Wolfson Medical Center (2010): 001 - Are Post Intracerebal Hemorrhage Prevented By Anti-Epileptic Treatment? - ClinicalTrials.gov (NCT01115959). Stand des Eintrags: 12.06.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01115959	NCT01115959	A1	A1
542	Sandoz (2009): 2005-1049 - A Single-Dose Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Divalproex Sodium 500 mg Delayed Release Tablets Under Fasting Conditions - ClinicalTrials.gov (NCT00913874). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00913874	NCT00913874	A3	A3
543	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005461 - TOPAMAX (Topiramate) Monotherapy Comparison Trial to Standard Monotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed Epilepsy (RWJ-17021-000); Phase IIIB - ClinicalTrials.gov (NCT00236717). Stand des Eintrags: 08.06.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00236717	NCT00236717	A1	A1
544	Hillel Yaffe Medical Center (2010): 0098-10-HYMC - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT01268904). Stand des Eintrags: 31.12.2010. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01268904	NCT01268904	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
545	GlaxoSmithKline (2006): NEC107055 - An Open-label Evaluation of Drug Interactions, Safety, Tolerability and Efficacy of GW273225 Add-on Treatment of Partial Seizures, Whether or Not Secondarily Generalized - ClinicalTrials.gov (NCT00567424). Stand des Eintrags: 04.04.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00567424	NCT00567424	A7	A7
546	Christoph P Hornik, MD MPH (2016): Pro00070924 - Pharmacokinetics of Anti-epileptic Drugs in Obese Children - ClinicalTrials.gov (NCT02993861). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02993861	NCT02993861	A1	A1
547	All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar (2018): IEC/AIIMSBBSR/PGTh/18-19/02 - Effect of Melatonin on Seizure Outcome, Neuronal Damage and Quality of Life in Patients With Generalized Epilepsy: A Randomized, add-on Placebo-controlled Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03590197). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03590197	NCT03590197	A1	A1
548	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
549	Dutch Epilepsy Clinics Foundation (2005): CMO 2002/183 - Second-Line Treatment Choice for Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00208520). Stand des Eintrags: 12.09.2006. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00208520	NCT00208520	A3	A3
550	GlaxoSmithKline (2002): LAM40013 - A Multicenter, Open-Label Conversion of Valproate Monotherapy to Lamotrigine Monotherapy in Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00043914). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00043914	NCT00043914	A2	A2
551	GlaxoSmithKline (2010): 113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults With Partial -Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01227902). Stand des Eintrags: 17.10.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01227902	NCT01227902	A2	A2
552	GlaxoSmithKline (2011): 113917 - Clinical and Economic Burden of Uncontrolled Epilepsy: Analyses From a Medicaid Database and a Private Health Plan Database - ClinicalTrials.gov (NCT01390909). Stand des Eintrags: 08.10.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01390909	NCT01390909	A4	A4
553	Assiut University (2018): DS - Electroclinical Effect of Steroid in Patients With Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes - ClinicalTrials.gov (NCT03490487). Stand des Eintrags: 13.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03490487	NCT03490487	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
554	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - ClinicalTrials.gov (NCT03196466). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
555	GlaxoSmithKline (2010): 112913 105905 (Other Identifier: GSK) EPI40048 (Other Identifier: GSK) - Lamotrigine Pregnancy Registry (LAM05) - ClinicalTrials.gov (NCT01064297). Stand des Eintrags: 25.02.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01064297	NCT01064297	A1	A1
556	Hadassah Medical Organization (2010): 0582-09-HMO-CTIL - Phase 1 Study for Measuring the Effect of Antiepileptic Drugs on Mitochondrial Activity - ClinicalTrials.gov (NCT01218321). Stand des Eintrags: 06.03.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01218321	NCT01218321	A5	A5
557	University Hospital, Rouen (2015): 2012/075/HP - Immunological and Viral Parameters in Patients Receiving Anti-epileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02556320). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02556320	NCT02556320	A4	A4
558	Centers for Disease Control and Prevention (2012): CDC-CGH-6318 - Treatment of Nodding Syndrome - A Randomized Blinded Placebo-Controlled Crossover Trial of Oral Pyridoxine and Conventional Anti-Epileptic Therapy, in Northern Uganda - 2012 - ClinicalTrials.gov (NCT01730313). Stand des Eintrags: 21.11.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01730313	NCT01730313	A1	A1
559	Ministry of Public Health, Republic of Belarus (2015): Minsk-MH001 - Phase 1 Study of Autologous Mesenchymal Stem Cell Application for Therapy of Drug-Resistant Symptomatic Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT02497443). Stand des Eintrags: 29.12.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02497443	NCT02497443	A5	A5
560	IRCCS National Neurological Institute "C. Mondino" Foundation (2014): FARM9A8J83 - A Randomized Controlled Trial of Generic Substitution of Antiepileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT02429596). Stand des Eintrags: 29.04.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429596	NCT02429596	A3	A3
561	Emory University (2001): 0334-2001 2R01NS038455 (U.S. NIH Grant/Contract) 2R01NS038455-06 (U.S. NIH Grant/Contract) - Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs II: the NEAD Study - ClinicalTrials.gov (NCT00021866). Stand des Eintrags: 11.11.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00021866	NCT00021866	A1	A1
562	Mayo Clinic (2020): 19-006286 NCI-2020-01290 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC2072 19-006286 (Other Identifier: Mayo Clinic in Florida) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase IV, Prospective, Open-Label, Parallel Study Evaluating the Effect of an Adjunctive Anti-Seizure Medication Using a Glutamatergic Modulator in Patients With Focal Epilepsy and High-Grade Glioma - ClinicalTrials.gov (NCT04650204). Stand des Eintrags:	NCT04650204	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	25.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04650204			
563	Xuanwu Hospital, Beijing (2016): WEIBANYIZHENGHAN[2012]649 - Phenobarbital Versus Valproate for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Prospective Randomized Controlled Trial in China - ClinicalTrials.gov (NCT03025906). Stand des Eintrags: 09.07.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03025906	NCT03025906	A1	A1
564	GlaxoSmithKline (2010): 113038 - Monitoring of Specific Birth Defects Associated With Exposure to Lamotrigine in Pregnancy Through the EUROCAT Network - ClinicalTrials.gov (NCT01055327). Stand des Eintrags: 01.10.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01055327	NCT01055327	A1	A1
565	University of Turku (2008): ERPME01 - Effect of Ropinirole Hydrochloride in Progressive Myoclonic Epilepsy of Unverricht-Lundborg Type - ClinicalTrials.gov (NCT00639119). Stand des Eintrags: 19.03.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00639119	NCT00639119	A1	A1
566	University of Virginia (2013): 18078 119756 (Other Identifier: ClinicalTrials.gov) U01NS088034 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Multicenter, Randomized, Blinded, Comparative Effectiveness Study of Fosphenytoin, Valproic Acid, or Levetiracetam in the Emergency Department Treatment of Patients With Benzodiazepine-refractory Status Epilepticus. - ClinicalTrials.gov (NCT01960075). Stand des Eintrags: 28.02.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01960075	NCT01960075	A1	A1
567	Banaras Hindu University (2016): ECR/526/Inst/UP/2014 - Levetiracetam Versus Sodium Valproate in Children With Refractory Generalized Convulsive Status Epilepticus : An Open Randomized Study - ClinicalTrials.gov (NCT02920060). Stand des Eintrags: 30.09.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02920060	NCT02920060	A1	A1
568	Hospital Universitari de Bellvitge (2012): NEU-2009-01 - Refractory Status Epilepticus: Plasmatic Levels Monitorization Utility - ClinicalTrials.gov (NCT01586208). Stand des Eintrags: 12.03.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01586208	NCT01586208	A4	A4
569	Elizabeth Thiele (2018): 12112018 - An Open-Label Treatment of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) in Pediatric and Adult Epilepsy Patients (Ages 4-25) With Sunflower Syndrome. - ClinicalTrials.gov (NCT03790137). Stand des Eintrags: 21.08.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03790137	NCT03790137	A2	A2
570	Postgraduate Institute of Dental Sciences Rohtak (2020): Swati perio - Assessment of Bone Mineral Density and Periodontal Status in Patients With Epilepsy on Mono- and Combination Therapy of Antiepileptic Drug: A Cross-sectional Study. - ClinicalTrials.gov (NCT04262999). Stand	NCT04262999	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 10.02.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04262999			
571	GlaxoSmithKline (2006): LAM107844 - Clinical Evaluation of BW430C in Epilepsy<Phase III Study> - ClinicalTrials.gov (NCT00395694). Stand des Eintrags: 26.09.2018. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00395694	NCT00395694	A5	A5
572	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2018): 2018-13 - Study of the Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT03636958). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03636958	NCT03636958	A1	A1
573	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11691 UCLA-9508342 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00004758). Stand des Eintrags: 24.06.2005. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00004758	NCT00004758	A3	A3
574	Oslo University Hospital (2007): Ketogenic diet EudraCT:2006-001776-20 - Comparing Ketogenic Diet With the Most Appropriate Antiepileptic Drug- a Randomized Study of Children With Mental Retardation and Drug Resistant Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00552526). Stand des Eintrags: 19.03.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00552526	NCT00552526	A3	A3
575	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C (Other Grant/Funding Number: USFDA) - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - ClinicalTrials.gov (NCT02707965). Stand des Eintrags: 27.03.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
576	University College, London (2013): 13/0656 - A Randomised Controlled Trial of the Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy in Children Under the Age of Two Years - ClinicalTrials.gov (NCT02205931). Stand des Eintrags: 04.05.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02205931	NCT02205931	A1	A1
577	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2016): maes 008 - "Rational Polytherapy" Using Perampanel Dual Therapy Anticonvulsant Combination Treatments of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study. - ClinicalTrials.gov (NCT02727101). Stand des Eintrags: 29.08.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02727101	NCT02727101	A5	A5
578	GlaxoSmithKline (2007): LEP105972 - Lamotrigine Extended-Release in Elderly Patients With Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00516139). Stand des Eintrags: 18.01.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00516139	NCT00516139	A5	A5
579	Northwell Health (2020): 20-0168 - Efficacy of Epidiolex in Patients With Electrical Status Epilepticus of Sleep (ESES). - ClinicalTrials.gov (NCT04721691). Stand des Eintrags:	NCT04721691	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	10.03.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04721691			
580	University Hospital, Basel, Switzerland (2007): MNeuro_Keppra_ EKBB 272/27 - Intravenous Levetiracetam as First-line Anticonvulsive Treatment in Patients With Non-convulsive Status Epilepticus - ClinicalTrials.gov (NCT00603135). Stand des Eintrags: 10.03.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00603135	NCT00603135	A2	A2
581	NorthShore University HealthSystem (2016): EH14-355 1R01HS024057-01 (U.S. AHRQ Grant/Contract) - Quality Improvement and Practice Based Research in Neurology Using the Electronic Medical Record - ClinicalTrials.gov (NCT02670161). Stand des Eintrags: 14.08.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02670161	NCT02670161	A4	A4
582	University of Twente (2014): NEF-14-18 NL46296.044.13 (Other Identifier: VCMO the Netherlands) - TELSTAR: Treatment of ELectroencephalographic STatus Epilepticus After Cardiopulmonary Resuscitation - ClinicalTrials.gov (NCT02056236). Stand des Eintrags: 03.02.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02056236	NCT02056236	A1	A1
583	Thomas Jefferson University (2008): K23NS058669(U.S. NIH Grant/Contract) 1K23NS058669 (U.S. NIH Grant/Contract) - The Effects of Antiepileptic Drugs on Serum Lipids and Inflammation in Patients With Subarachnoid Hemorrhage - ClinicalTrials.gov (NCT00774306). Stand des Eintrags: 18.12.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00774306	NCT00774306	A1	A1
584	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2006): A0081140 - An Open-Label, Multi-Center, Add-On Study Of Pregabalin (LYRICA) In Subjects With Refractory Partial Seizures Who Have Completed Studies 1008-010, 1008-035, 1008-114 Or 1008-164 - ClinicalTrials.gov (NCT00372528). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00372528	NCT00372528	A5	A5
585	Duke University (2014): Pro00052133 - A Prospective Trial of Nonconvulsive Electrographic Seizure Detection by Nurses in the Adult Neuro ICU Using a Panel of Quantitative EEG Trends - ClinicalTrials.gov (NCT02082873). Stand des Eintrags: 17.05.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02082873	NCT02082873	A1	A1
586	Pfizer (2005): 1008-010 - Pregabalin Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - ClinicalTrials.gov (NCT00141388). Stand des Eintrags: 06.11.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00141388	NCT00141388	A5	A5
587	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2017): C01CS - Preliminary Pilot Exploration of the Pharmacokinetic and Tolerability Profile of Sulthiame in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT03400189). Stand des Eintrags:	NCT03400189	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	18.02.2020. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03400189			
588	Eisai Inc. (2007): E2090-E044-310 2006-000156-40 (EudraCT Number) - A Randomized, Multi-centre, Double-blind Study, to Compare the Efficacy and Safety of Zonisamide and Carbamazepine as Monotherapy, in Newly Diagnosed Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00477295). Stand des Eintrags: 24.12.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00477295	NCT00477295	A1	A1
589	Eisai Limited (2008): E2090-E044-317 2007-003556-10 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00693017). Stand des Eintrags: 24.12.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00693017	NCT00693017	A1	A1
590	Eisai Korea Inc. (2010): E2090-S082-409 - A Korean Open-label, Multi-center, Community-based Trial Assessing the Efficacy and Safety of Zonisamide as Adjunctive Therapy in Patients With Uncontrolled Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01140867). Stand des Eintrags: 12.09.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01140867	NCT01140867	A5	A5
591	Eisai GmbH (2005): ZNS-D-04-001 2005-000260-57 (EudraCT Number) - Randomized Trial to Assess Efficacy and Safety of an add-on Treatment With Zonisamide in Adults With Focal Epileptic Seizures With or Without Secondary Generalization - ClinicalTrials.gov (NCT00165828). Stand des Eintrags: 27.06.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00165828	NCT00165828	A7	A7
592	Eisai Inc. (2003): AN46046-304 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Parallel Group Study to Establish Dose-Response, Safety, and Efficacy of Zonegran (Zonisamide) as Monotherapy in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT00056576). Stand des Eintrags: 18.07.2011. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00056576	NCT00056576	A1	A1
593	Eisai Inc. (2007): E2090-E044-312 2006-002515-27 - A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Paediatric Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00566254). Stand des Eintrags: 13.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00566254	NCT00566254	A1	A1
594	Eisai Inc. (2009): E2090-E044-314 2008-001159-23 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind Extension Study To Assess The Long-Term Safety And To Explore The Long-Term Efficacy Of Zonisamide As Monotherapy In Newly Diagnosed Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00848549). Stand des Eintrags: 24.12.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00848549	NCT00848549	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
595	Eisai Limited (2008): E2090-E044-406 2007-005313-19 (EudraCT Number) - A Multicentre, Randomised, Active Comparator, Parallel Group Study To Compare The Effect On Cognition Of Adjunctive Therapy With Zonisamide Versus Sodium Valproate - ClinicalTrials.gov (NCT00713622). Stand des Eintrags: 03.11.2015. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00713622	NCT00713622	A3	A3
596	Eisai Korea Inc. (2005): E2090-S082-403 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT00154076). Stand des Eintrags: 02.09.2009. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00154076	NCT00154076	A3	A3
597	Eisai Korea Inc. (2010): E2090-S082-404 - A Multi-center Comparative Trial of Low and High Dose Zonisamide in Children as Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT01127165). Stand des Eintrags: 31.07.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01127165	NCT01127165	A1	A1
598	Eisai Inc. (2006): E2090-AS886-202 - A Study for Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects With Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial With Secondary Generalized Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00292461). Stand des Eintrags: 20.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00292461	NCT00292461	A3	A3
599	Eisai Limited (2008): E2090-E044-315 Eudra ID #2007-003557-91. - A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Primary Generalised Tonic Clonic Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00692003). Stand des Eintrags: 14.03.2017. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00692003	NCT00692003	A1	A1
600	Eisai Inc. (2008): E2090-E044-407 - Post-authorization, Observational and Prospective Follow up Study to Evaluate Effectiveness and Tolerability of Zonisamide as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Onset Seizures Treated With Two Antiepileptic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT00659958). Stand des Eintrags: 13.05.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00659958	NCT00659958	A5	A5
601	Eisai Korea Inc. (2010): E2090-S082-405 - Comparative Study of Zonisamide and Carbamazepine as an Initial Monotherapy: Efficacy and Safety Evaluation - ClinicalTrials.gov (NCT01127256). Stand des Eintrags: 26.07.2012. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01127256	NCT01127256	A2	A2
602	Eisai Limited (2005): E2090-E044-401 2005-001982-33 (EudraCT Number) - An Open Label Study Of Zonegran (Zonisamide) In Patients With Partial Onset Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00215592). Stand des Eintrags: 08.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00215592	NCT00215592	A5	A5
603	Eisai Limited (2012): E2090-E044-402 2006-002516-10 (EudraCT Number) - A Randomised, Double Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability and to Explore the Efficacy of Zonisamide as add-on Therapy in Elderly Patients With Refractory Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT01546688). Stand des	NCT01546688	A7	A7

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 08.01.2016. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01546688			
604	Northwell Health (2006): 02.08.035 - Open Label Study of Zonisamide in the Treatment of Epilepsy in Patients With Mental Retardation / Developmental Disabilities - ClinicalTrials.gov (NCT00298818). Stand des Eintrags: 20.05.2008. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00298818	NCT00298818	A1	A1
605	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatris Inc. (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - ClinicalTrials.gov (NCT00855738). Stand des Eintrags: 25.01.2021. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
606	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - ClinicalTrials.gov (NCT01587339). Stand des Eintrags: 16.09.2013. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
607	Eisai Inc. (2006): E2090-AS086-311 - A Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zonisamide in the Treatment of Partial Seizures - ClinicalTrials.gov (NCT00327717). Stand des Eintrags: 15.08.2014. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00327717	NCT00327717	A2	A2
608	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03689114). Stand des Eintrags: 27.09.2019. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03689114	NCT03689114	A1	A1

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – Komparator nicht wie definiert
A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – Keine Studie im RCT-Design
A6 – Dauer der Erhaltungsphase < 12 Wochen
A7 – Keine Ergebnisse verfügbar; unzureichende Informationen zur Beurteilung der Studienmethodik
A8 – Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
E – Eingeschlossen
DV: Direkter Vergleich; IV: Indirekter Vergleich

Tabelle 4-195 (Anhang): Suche nach RCT für den direkten und für den indirekten Vergleich – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in EU-CTR)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
609	UCB BIOPHARMA SPRL (2018): EP0065 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF INTRAVENOUS BRIVARACETAM IN SUBJECTS â‰¥1 MONTH TO <16 YEARS OF AGE WITH EPILEPSY - EU-CTR (2016-002452-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002452-25	2016-002452-25	A1	A1
610	UCB Pharma Inc. (2018): N01199 - An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy - EU-CTR (2014-004397-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004397-42	2014-004397-42	A5	A5
611	UCB BioSciences INC. (2011): N01379 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY - EU-CTR (2010-020345-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	2010-020345-27	A5	A5
612	UCB Pharma SA (2017): N01266 - OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY - EU-CTR (2011-000374-60). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000374-60	2011-000374-60	A1	A1
613	UCB Biopharma SRL (2020): EP0156 - Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Pediatric Study Participants With Epilepsy - EU-CTR (2020-003664-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003664-29	2020-003664-29	A1	A1
614	UCB S.A. (2005): N01125 - An open-label, multicenter, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 150 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. - EU-CTR (2004-002140-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	2004-002140-10	A5	A5
615	UCB BioSciences, Inc (2008): N01315 - An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. - EU-CTR (2008-001433-98). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001433-98	2008-001433-98	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
616	UCB Biopharma SPRL (2017): N01349 - A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures - EU-CTR (2015-002756-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002756-27	2015-002756-27	A1	A1
617	UCB, Inc. (2015): N01253 - An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (>= 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures - EU-CTR (2006-006345-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006345-14	2006-006345-14	A2	E
618	UCB BioSciences Inc. A Member of the UCB Group of Companies (2011): N01358 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (â‰¥16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2010-019361-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	2010-019361-28	A2	E
619	UCB Biosciences, Inc. (2009): N01258 - A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. - EU-CTR (2008-004714-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	2008-004714-27	A2	A2
620	UCB Pharma S.A. (2007): N01252 - A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - EU-CTR (2006-006344-59). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	2006-006344-59	A2	E
621	UCB S.A. (2006): N01187 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (â‰¥16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. - EU-CTR (2006-000169-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	2006-000169-12	A1	A1
622	UCB Pharma SA (2012): N01372 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY - EU-CTR (2012-000827-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	2012-000827-42	A5	A5
623	UCB Pharma S.A. (2007): N01254 - An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old)	2006-006346-34	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	suffering from localization-related or generalized epilepsy. - EU-CTR (2006-006346-34). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006346-34			
624	UCB Pharma SA (2012): N01395 - An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects - EU-CTR (2011-005177-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	2011-005177-23	A4	A4
625	UCB S.A. (2006): N01236 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (â‰¥16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. - EU-CTR (2006-001536-46). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	2006-001536-46	A1	A1
626	UCB Pharma SA (2011): N01263 - EPILEPSY - EU-CTR (2006-006536-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	2006-006536-22	A1	A1
627	UCB Inc (2008): N01276 - An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (â‰¥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. - EU-CTR (2008-000144-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	2008-000144-14	A2	A2
628	UCB Pharma S.A. (2008): N01306 - An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (â‰¥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. - EU-CTR (2008-000145-58). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	2008-000145-58	A2	A2
629	UCB S.A. - Pharma Sector (2004): RPCE03L1801 - An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, prallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - EU-CTR (2004-000975-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000975-32	2004-000975-32	A1	A1
630	SK Life Science, Inc (2012): YKP3089C013 - A PHASE 2, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ADJUNCTIVE PLACEBO-CONTROLLED TRIAL WITH AN OPEN-LABEL EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF YKP3089 IN SUBJECTS WITH TREATMENT RESISTANT PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-000901-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000901-37	2011-000901-37	A3	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
631	SK Life Science Inc (2015): YKP3089C021 - An Open Label, Multicenter, Safety and Pharmacokinetic Study of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures - EU-CTR (2015-001859-67). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001859-67	2015-001859-67	A5	A5
632	SK Life Science, Inc. (2019): YKP3089C033-1 - A Multicenter Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - EU-CTR (2018-002981-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002981-37	2018-002981-37	A1	A1
633	SK Life Science, Inc. (2013): YKP3089C017 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose- Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures, with Optional Open-Label Extension - EU-CTR (2013-001858-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001858-10	2013-001858-10	A3	E
634	SK Life Science, Inc. (2018): YKP3089C025 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - EU-CTR (2018-001337-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001337-41	2018-001337-41	A1	A1
635	BIAL - Portela & CÂª, SA (2005): SCO/BIA-2093-203 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) IN ACUTE MANIC EPISODES ASSOCIATED WITH BIPOLAR I DISORDER IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, DOSE-TITRATION, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2005-002131-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002131-27	2005-002131-27	A1	A1
636	Sunovion Pharmaceuticals Inc. (2010): 093-046 - Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects with Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs - EU-CTR (2010-018684-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018684-42	2010-018684-42	A2	A2
637	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2009): SCO/BIA-2093-206 - A DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2007-002461-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002461-12	2007-002461-12	A1	A1
638	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2009): SCO/BIA-2093-305 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial - EU-CTR (2007-001887-55). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001887-55	2007-001887-55	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
639	BIAL - Portela & CÂª, SA (2005): PRA+SCO/BIA-2093-205 - EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) IN THE RECURRENCE PREVENTION OF BIPOLAR I DISORDER - EU-CTR (2005-002134-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002134-35	2005-002134-35	A1	A1
640	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2015): BIA-2093-311/EXT - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY - EU-CTR (2015-001243-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001243-36	2015-001243-36	A1	A1
641	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2008): SCO/BIA-2093-207 - A DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2007-002473-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002473-31	2007-002473-31	A1	A1
642	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2005): PRA/BIA-2093-204 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) IN ACUTE MANIC EPISODES ASSOCIATED WITH BIPOLAR I DISORDER IN A DOUBLE-BLIND, FIXED MULTIPLE DOSE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2005-002133-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002133-13	2005-002133-13	A1	A1
643	BIAL Portela & Ca, S.A. (2009): BIA 2093 210 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE AS THERAPY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA: A DOUBLE BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2008-003557-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003557-32	2008-003557-32	A1	A1
644	BIAL â€“ PORTELA & Ca, S.A. (2010): BIA-2093-307 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Diabetic Neuropathic Pain - EU-CTR (2010-019100-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019100-23	2010-019100-23	A1	A1
645	BIAL - Portela & CÂª, SA (2009): BIA-2093-304 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR REFRACTORY PARTIAL SEIZURES IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL. - EU-CTR (2008-002455-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002455-25	2008-002455-25	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
646	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2010): BIA-2093-311 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY - EU-CTR (2009-011135-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011135-13	2009-011135-13	A1	A1
647	BIAL â€“ PORTELA & Ca, S.A. (2010): BIA-2093-308 - A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Post-Herpetic Neuralgia - EU-CTR (2010-019101-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019101-42	2010-019101-42	A1	A1
648	Sunovion Pharmaceuticals Inc. (2010): 093-050 - Long-Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study - EU-CTR (2010-019000-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019000-22	2010-019000-22	A5	A5
649	BIAL-Portela & Ca, S.A. (2008): BIA-2093-209 - Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as preventive therapy for patients with migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial - EU-CTR (2008-003736-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003736-38	2008-003736-38	A1	A1
650	Bial - Portela & Ca, S.A (2019): BIA-2093-213 - prevention of epilepsy in stroke patients at high risk of developing unprovoked seizures: anti-epileptogenic effects of eslicarbazepine acetate - EU-CTR (2018-002747-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002747-29	2018-002747-29	A1	A1
651	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): BIA-2093-211 - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO <2 YEARS - EU-CTR (2012-001091-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001091-11	2012-001091-11	A1	A1
652	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): BIA-2093-211/EXT - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO <2 YEARS â€“ 1-YEAR EXTENSION - EU-CTR (2016-001072-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001072-29	2016-001072-29	A1	A1
653	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2013): BIA-2093-212 - DOUBLE-BLIND STUDY IN PAEDIATRIC EPILEPTIC SUBJECTS AGED FROM 5 TO LESS THAN 8 YEARS TO COMPARE THE SUBJECT PREFERENCE FOR ESL	2012-003137-41	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	SUSPENSION FORMULATION WITH ALTERNATIVE FLAVOURS - EU-CTR (2012-003137-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003137-41			
654	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2010): BIA-2093-401 - SAFETY AND EFFICACY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR PARTIAL SEIZURES IN ELDERLY PATIENTS - EU-CTR (2009-012587-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012587-14	2009-012587-14	A5	A5
655	BIAL-Portela & Ca, SA (2009): BIA-2093-208 - EFFECTS OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH PARTIAL ONSET SEIZURES: AN ADD-ON, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2008-005606-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005606-39	2008-005606-39	A1	A1
656	UCB BIOSCIENCES Inc (2011): SP0980 - A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-002461-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	2011-002461-37	A5	A5
657	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2004): PRA/BIA-2093-302 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. - EU-CTR (2004-000483-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000483-27	2004-000483-27	A2	E
658	Eisai Limited (2016): E2007-G000-311 - 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 - EU-CTR (2014-002167-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002167-16	2014-002167-16	A1	A1
659	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
660	Masarykova univerzita (2017): GNB-2015 - The effect of gabapentin used as a preemptive to the emergence and development chronic neuropathic pain in patients after	2016-002177-35	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	spinal cord trauma - EU-CTR (2016-002177-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002177-35			
661	NHS Lothian (2012): - the management of chronic pelvic pain in women - EU-CTR (2011-005494-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005494-22	2011-005494-22	A1	A1
662	Pfizer Ltd (2005): A9451046 - A randomised, double-blind, parallel group trial to assess the variability and treatment effect size for a Neuropathic Pain offset design - EU-CTR (2004-004837-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004837-33	2004-004837-33	A1	A1
663	Uppsala University (2009): GBPPKPD-09 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of gabapentin in neuropathic pain - Effect of adjuvant pharmacotherapy - EU-CTR (2009-010783-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010783-41	2009-010783-41	A1	A1
664	Vejle Hospital (2008): 57019085 - Et prospektivt randomiseret fase II studie til evaluering af Gabapentin - EU-CTR (2007-004791-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004791-39	2007-004791-39	A8	A8
665	Rigshospital (2009): 2009292 - Effekten af Gabapentin pÃ¥ urin kateter gener hos patienter med et abdominalt aorta aneurisme som behandles med en endovaskulÃ¦r stent - EU-CTR (2009-013036-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013036-20	2009-013036-20	A8	A8
666	Luton & Dunstable Hospital NHS Foundation Trust (2008): LDH0230 - To determine the pre-emptive effect of Gabapentin on acute and chronic post-operative pain after spinal surgery - EU-CTR (2007-005996-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005996-32	2007-005996-32	A1	A1
667	Angelini S.p.A. (2018): 039(1)PO16357 - Efficacy and safety of Fixed-Dose Combination (FDC) products containing trazodone and gabapentin in patients affected by painful diabetic neuropathy: randomized, controlled, dose finding study. - EU-CTR (2018-000133-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000133-12	2018-000133-12	A1	A1
668	Pfizer Japan Inc. (2015): A9451162 - An Open-Label, Multicenter Study Evaluating, The Efficacy, Safety And Pharmacokinetics Of Gabapentin As Adjunctive Therapy In Pediatric Subjects With Partial Seizures When Other Antiepileptics Do Not Provide Satisfactory Effects - EU-CTR (2014-004174-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004174-42	2014-004174-42	A1	A1
669	University Hospitals of Leicester NHS Trust (2007): Version 3 February 2010 - Pharmacological treatment of nystagmus: A randomised double masked placebo controlled crossover study using gabapentin and memantine. - EU-CTR (2007-004297-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004297-40	2007-004297-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
670	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2008): PXN110527 - Study PXN110527: The investigation of the efficacy and pharmacokinetics of XP13512 in subjects with neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia (PHN) who have had an inadequate response to gabapentin treatment. - EU-CTR (2008-004933-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004933-99	2008-004933-99	A1	A1
671	Pfizer Japan Inc (2015): A9451165 - A 52 weeks, open-label, multicenter study evaluating the efficacy and safety of gabapentin as adjunctive therapy in pediatric subjects who have completed the 12 weeks treatment in study A9451162. - EU-CTR (2014-004175-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004175-23	2014-004175-23	A1	A1
672	AZIENDA OSPEDALIERA ARCISPEDALE S. MARIA NUOVA (2009): GABAPRURE01/09 - A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DIFFERENT GABAPENTIN DOSES IN HAEMODIALYSIS PATIENTS WITH UREMIC PRURITUS. - EU-CTR (2009-010437-50). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010437-50	2009-010437-50	A1	A1
673	University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust (2017): SU/2016/6033 - Effectiveness, cost effectiveness and safety of gabapentin versus placebo as an adjunct to multimodal pain regimens in surgical patients: A placebo controlled randomised controlled trial with blinding (The GAP study) - EU-CTR (2017-002078-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002078-38	2017-002078-38	A1	A1
674	Bart Morlion (2005): ML2676 - A prospective, open randomized, parallel group trial to compare the efficacy and safety of transdermal buprenorphine (Transtec) with gabapentin (Neurontin) in patients with neuropatic pain syndromes - EU-CTR (2005-001165-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001165-33	2005-001165-33	A1	A1
675	Gerencia de AtenciÃ³n Primaria de Mallorca (2013): PI12_01813 - Efficacy and safety of gabapentin versus placebo to prevent the incidence of PostHerpetic Neuralgia - EU-CTR (2013-000521-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000521-31	2013-000521-31	A1	A1
676	PHARM â€“ Pharmaceutical Research Management srl (2017): GABA-1 - Randomized, double-blind, double-dummy, active controlled, multicentre, non-inferiority phase-III study to compare the pharmacokinetic, efficacy and safety of gabapentin liquid formulation to tramadol in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing moderate to severe chronic neuropathic or mixed pain. - EU-CTR (2014-004851-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004851-30	2014-004851-30	A1	A1
677	PHARM â€“ Pharmaceutical Research Management srl (2017): GABA-2 - Randomized, double-blind, placebo controlled, multi-centre, superiority phase II study to evaluate the safety, pharmacokinetic, efficacy of gabapentin liquid formulation as add-on to morphine in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing severe	2014-004897-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	chronic neuropathic or mixed pain. - EU-CTR (2014-004897-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004897-40			
678	Dept of Anaesthesiology 530 (2005): OMA-AH01 - Optimeret multimodal analgesi ved abdominal hysterectomi - EU-CTR (2005-003595-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003595-38	2005-003595-38	A8	A8
679	Instituto de Investigaciones del SueÃ±o (2015): XP-IIT-0029 - Response to gabapentin enacarbil in two groups of RLS patients: Previously exposed to long-term treatment with dopaminergic agents versus dopaminergic treatment-naive patients. - EU-CTR (2014-005111-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005111-16	2014-005111-16	A1	A1
680	Pharmaleads SA (2014): PL37-C03-2013 - A 4 week phase 2a, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled add-on study into safety, tolerability and efficacy of 200 mg t.i.d. of PL37 in patients with peripheral neuropathic pain of diabetic origin treated with pregabalin or gabapentin. - EU-CTR (2013-004876-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004876-37	2013-004876-37	A1	A1
681	Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery (2009): Gabapentin02 - THE EFFECT OF GABAPENTIN ON THORACIC EPIDURAL ANALGESIA FOLLOWING THORACOTOMY â€“ A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL - EU-CTR (2007-002769-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002769-11	2007-002769-11	A1	A1
682	NHS Lothian (2015): GaPP2 - GaPP 2: A multi-centre randomised controlled trial of the efficacy and mechanism of action of gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women - EU-CTR (2014-005035-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005035-13	2014-005035-13	A1	A1
683	ASOCIACIÃ“N INSTITUTO BIODONOSTIA (2012): IMPULPARK - Gabapentin int he disorder of the impulse control in the ParkinsonÂ´s Disease: multicentric study, double-blind, randomized, controlled with placebo. - EU-CTR (2011-005839-91). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005839-91	2011-005839-91	A1	A1
684	Rigshospitalet (2011): TH-06-11 - Analgetisk effekt af perioperativ Gabapentin ved total knÃ¦alloplastik: Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret dosis-respons studie - EU-CTR (2011-003105-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003105-22	2011-003105-22	A8	A8
685	Pfizer Inc,East 42nd street,New york, NY10017, USA (2007): A0081143 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES - EU-CTR (2007-003161-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL:	2007-003161-40	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003161-40			
686	Schmerzambulanz Innenstadt der LMU (2007): AcuZoster Effectiveness2006 - Comparison of acupuncture treatment to medical standard therapy in patients with acute herpes zoster - EU-CTR (2006-004698-86). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004698-86	2006-004698-86	A2	A2
687	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2005): SM2-05 - Effect of paracetamol, low dose Ketamin, paracetamol, NSaid and dexametason on pain and opioid requirements in patients scheduled for primary total hip replacement - EU-CTR (2005-002517-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002517-20	2005-002517-20	A1	A1
688	CharitÃ© University Medicine Berlin (2010): 1210 - Effect of gabapentine as symptomatic therapy for cerebellar ataxia in degenerative and inflammatory CNS-disease - EU-CTR (2008-005167-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005167-33	2008-005167-33	A1	A1
689	HOSPICES CIVILS DE LYON (2015): 69HCL14-0438 - A CONTROLED OPEN-LABEL STUDY - EU-CTR (2014-005548-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005548-17	2014-005548-17	A1	A1
690	Reinier de Graaf Groep (2012): 2012-006-M - Local infiltration anesthesia in Total Knee Arthroplasty - EU-CTR (2012-001432-62). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001432-62	2012-001432-62	A1	A1
691	liverpool university (2005): N/A - Pharmacogenetics of GABAergic mechanisms of benefit and harm in epilepsy: : A prospective cohort study to determine the enviromental and genetic factors associated with response to clobazam. - EU-CTR (2004-003945-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003945-41	2004-003945-41	A1	A1
692	Anaesthesiology Department. Universitary Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. (2010): ANESBURN_1017 - Ensayo clÃnico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto de los gabapentinoides sobre el dolor agudo postoperatorio en pacientes quemados - EU-CTR (2007-006182-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006182-32	2007-006182-32	A8	A8
693	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - EU-CTR (2008-000370-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000370-20	2008-000370-20	A2	A2
694	Astellas Pharma Europe Ltd. (2012): QTZ-EC-0004 - neuropathic pain: an open-label, randomized, multicenter, noninferiority efficacy and tolerability study - EU-CTR (2011-005872-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005872-41	2011-005872-41	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
695	The Pennine Acute Hospitals NHS Trust (2009): Version1.0/Jan2009 - A Single Blind, Randomised, Cross-over Study to Compare the Efficacy of Lidocaine 5% Plasters(Versatis) versus Pregabalin (Lyrica) in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome, Type 1. - EU-CTR (2009-010557-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010557-12	2009-010557-12	A2	A2
696	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
697	Aegera Therapeutics Inc. (2009): AEG33773-201 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of AEG33773 versus Placebo in Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - EU-CTR (2009-011254-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011254-18	2009-011254-18	A1	A1
698	The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery NHS Trust (2009): 2009-001 - An open study to compare the efficacy of immunoglobulin administered subcutaneoulsy (SCIG) with current best practice in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) - EU-CTR (2009-015242-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015242-30	2009-015242-30	A1	A1
699	Hospital of the University of Munich (2015): ALCAT - Effects of Acetyl-DL-Leucine on cerebellar ataxia - a multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-way crossover phase III trial (ALCAT) - EU-CTR (2015-000460-34). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000460-34	2015-000460-34	A1	A1
700	University Medical Center Utrecht (2015): 43510 - Corticosteroids or clobazam for ESES syndrome: a European, multicenter, randomized, controlled clinical trial - EU-CTR (2013-000531-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000531-27	2013-000531-27	A1	A1
701	Janssen Cilag International NV (2009): CARISNPP2003 - Neuropathy Followed by a Blinded Extension Phase - EU-CTR (2008-008753-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008753-33	2008-008753-33	A1	A1
702	GW Pharma Ltd. (2013): GWSP08258 - The efficacy, safety and tolerability of Sativex as an adjunctive treatment to existing anti-spasticity medications in children aged 8 to 18 years with spasticity due to cerebral palsy or traumatic central nervous system injury who have not responded adequately to their existing anti-spasticity medications: a parallel group randomised, double-blind, placebo-controlled study followed by a 24-week open label extension phase. - EU-CTR (2012-003771-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003771-18	2012-003771-18	A1	A1
703	Greater Glasgow Health Board/University of Glasgow (2008): KPS 2008-01 - A randomised, double-blind controlled trial of ketamine versus placebo in conjunction	2007-002080-27	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	with best pain management in neuropathic pain in cancer patients - EU-CTR (2007-002080-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002080-27			
704	Relevare Pharmaceuticals, Ltd. (2011): CNSB015CP01 - A Phase IIb/III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Flupirtine as Adjunct to Opioids When Administered to Cancer Subjects Who Are Experiencing Pain With Neuropathic Features - EU-CTR (2011-001202-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001202-99	2011-001202-99	A1	A1
705	Centro Hospitalar de SÃ£o JoÃ£o, EPE (2014): ProBaBle - Treatment of Bladder Pain Syndrome with Onabotulinum toxin A - EU-CTR (2014-001013-81). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001013-81	2014-001013-81	A1	A1
706	Solace Pharmaceuticals Inc. (2009): SLC022/201 - Versus Placebo in the Treatment of Post Herpetic Neuralgia - EU-CTR (2008-002108-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002108-24	2008-002108-24	A1	A1
707	Walton Centre NHS Foundation Trust (2015): PS017-15 - Mycophenolate Treatment for Longstanding Complex Regional Pain Syndrome (MYPS I) - EU-CTR (2015-000263-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000263-14	2015-000263-14	A1	A1
708	Biotest AG (2006): Study No.: 960 - A monocentre, open-label, prospective study investigating the effects of the human normal immunoglobulin IntratectÂ®/ BT 681 for intravenous administration on clinical efficacy, safety, and laboratory parameters in patients with chronic idiopathic pain syndromes. - EU-CTR (2005-004918-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004918-32	2005-004918-32	A2	A2
709	Danish Pain Research Center (2007): Dulo2006 - Pain, anxiety and depression in neuropathic and non-neuropathic pain: Effect of monoamine modulation. - EU-CTR (2006-005506-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005506-32	2006-005506-32	A1	A1
710	Novartis Pharma Services AG (2005): CSAB378A2201 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of SAB378 (15 mg t.i.d.) administered orally for 4 weeks to patients with postherpetic neuralgia - EU-CTR (2004-003913-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003913-18	2004-003913-18	A1	A1
711	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
712	Walton Centre NHS Foundation Trust (2012): LIPS - A multi-centre (UK) double-blind randomised parallel group placebo controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) 0.5g/kg plus standard treatment, versus matched placebo plus standard treatment in patients with longstanding Complex Regional Pain Syndrome. - EU-CTR (2012-000058-73). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000058-73	2012-000058-73	A2	A2
713	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2005): SP830 - A multi-center, open-label trial to assess the long-term safety and efficacy of SPM 927 in subjects with painful diabetic neuropathy - EU-CTR (2004-000960-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000960-28	2004-000960-28	A1	A1
714	IMPAX Laboratories, Inc. (2007): IPX056-B06-03 - A Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active Comparator- Controlled, Parallel Group, Multinational Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IPX056 in Subjects with Established Spasticity Resulting from Multiple Sclerosis - EU-CTR (2007-000236-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000236-16	2007-000236-16	A1	A1
715	Ovid Therapeutics Inc. (2020): OV101-18-002 - An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of OV101 in Individuals with Angelman Syndrome (ELARA) - EU-CTR (2019-004478-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004478-24	2019-004478-24	A1	A1
716	Ovid Therapeutics Inc. (2019): OV101-19-001 - Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of OV101 in PediaTric IndividUals With AngelmaN SyndromE (NEPTUNE) - EU-CTR (2019-002907-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002907-17	2019-002907-17	A1	A1
717	Janssen Cilag International, NV (2009): 42160443NPP2001 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-42160443 in Subjects With Postherpetic Neuralgia and Post-Traumatic Neuralgia, Followed by a Double Blind Safety Extension and an Open-Label Safety Extension - EU-CTR (2008-007478-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007478-39	2008-007478-39	A1	A1
718	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): GO40782(RXDX-101-02) - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS - EU-CTR (2015-003385-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84	2015-003385-84	A1	A1
719	Angelini S.p.A. (2016): 039(B)PO16143 - Efficacy and safety of low doses of trazodone in patients affected by painful diabetic neuropathy: randomized, controlled, pilot	2016-002772-27	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	study. - EU-CTR (2016-002772-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002772-27			
720	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
721	IntraBio Ltd (2020): IB1001-202 - Disease): A multinational, multicenter, open-label, rater-blinded Phase II study - EU-CTR (2018-004406-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004406-25	2018-004406-25	A1	A1
722	IntraBio Ltd (2019): IB1001-201 - multicenter, open-label, rater-blinded Phase II study. - EU-CTR (2018-004331-71). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004331-71	2018-004331-71	A1	A1
723	UCB Biosciences, Inc (2014): SP1047 - A multicenter, open-label study to investigate the pharmacokinetics of commercial lacosamide oral formulation as therapy in children (aged 1 month to 17 years) with epilepsy. - EU-CTR (2014-002629-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002629-36	2014-002629-36	A1	A1
724	Leiden University Medical Center (2020): P20.XXX - A Randomized, open label, Non-inferiority trial on the efficacy of Lacosamide versus Duloxetine in Patients with Chemotherapy-induced Polyneuropathy â€“ A strategy trial - EU-CTR (2020-001285-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001285-11	2020-001285-11	A1	A1
725	UCB Biosciences Inc. (2015): EP0034 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2012-005012-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005012-26	2012-005012-26	A1	A1
726	Javier E. Morales Sarabia (2016): LACO15 - Analgesic efficacy of intravenous lacosamide administered perioperatively for thoracic surgery with thoracotomy approach. - EU-CTR (2015-001769-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001769-14	2015-001769-14	A2	A2
727	Aarhus University (2018): LACOSAMIDE-2018 - a randomized, double-blind, placebo-controlled, phenotype-stratified study - EU-CTR (2018-003110-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003110-40	2018-003110-40	A1	A1
728	Maastricht University Medical Center (2013): 44313 - a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial - EU-CTR (2013-001511-70). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001511-70	2013-001511-70	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
729	UCB Pharma SA (2020): EP0009 - A multi-center, open-label, uncontrolled, long-term, extension study to evaluate the safety and efficacy of Lacosamide as adjunctive therapy in Japanese and Chinese adults with partial-onset seizures with or without secondary generalization - EU-CTR (2019-004756-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004756-11	2019-004756-11	A5	A5
730	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0961 - An Open-Label Pilot Study to Assess the Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - EU-CTR (2014-004379-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004379-22	2014-004379-22	A1	A1
731	UCB BIOSCIENCES Inc. (2015): SP0925 - A Multicenter, Open-label Trial to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intravenous Loading Dose of Lacosamide Followed by Oral Lacosamide Maintenance as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - EU-CTR (2014-004378-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004378-40	2014-004378-40	A2	A2
732	UCB BIOSCIENCES GmbH (2011): SP0994 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, FOLLOW UP STUDY EVALUATING THE LONG TERM SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) IN COMPARISON WITH CONTROLLED RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL ONSET OR GENERALIZED TONIC CLONIC SEIZURES â‰¥16 YEARS OF AGE COMING FROM THE SP0993 STUDY - EU-CTR (2010-021238-74). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021238-74	2010-021238-74	A2	A2
733	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): EP0012 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY - EU-CTR (2012-001770-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001770-29	2012-001770-29	A1	A1
734	UCB BIOSCIENCES Inc. (2017): EP0060 - LACOSAMIDE IN CHILDREN (â‰¥4 TO <17 YEARS OF AGE) WITH EPILEPSY - EU-CTR (2014-003294-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003294-42	2014-003294-42	A1	A1
735	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0962 - epilepsy - EU-CTR (2014-004375-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004375-23	2014-004375-23	A5	A5
736	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0982 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR	2011-003100-21	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY - EU-CTR (2011-003100-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003100-21			
737	UCB BIOSCIENCES INC. (2011): SP904 - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Use of Lacosamide Monotherapy and Safety of Lacosamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Subjects with Partial-onset Seizures. - EU-CTR (2007-005440-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005440-25	2007-005440-25	A2	A2
738	UCB BIOSCIENCES GmbH (2011): SP0993 - A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, POSITIVE CONTROLLED STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) TO CONTROLLED RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS (â‰¥16 YEARS) NEWLY OR RECENTLY DIAGNOSED WITH EPILEPSY AND EXPERIENCING PARTIAL ONSET OR GENERALIZED TONIC CLONIC SEIZURES - EU-CTR (2010-019765-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019765-28	2010-019765-28	A2	A2
739	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2006): SP746 - Estudio multicÃ©ntrico, abierto, de seguimiento para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de lacosamide en sujetos con neuropatÃa diabÃ©tica distal dolorosa, que incluye un subestudio de retirada aleatorizado, doble ciego de tiempo limitado. (A multicenter, open-label, follow-on trial to assess the long-term safety and efficacy of lacosamide in subjects with painful distal diabetic neuropathy including a double-blind, randomized time point withdrawal subtrial) - EU-CTR (2004-000551-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000551-42	2004-000551-42	A1	A1
740	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2013): SP0969 - A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY â‰¥4 YEARS TO <17 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2012-004996-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004996-38	2012-004996-38	A1	A1
741	Institute of Neuroscience (IoNS), UniversitÃ© catholique de Louvain (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT3 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by electro-encephalography (EEG) - EU-CTR (2019-001204-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001204-37	2019-001204-37	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
742	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0926 - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - EU-CTR (2014-004384-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004384-21	2014-004384-21	A5	A5
743	UCB Biosciences Inc. (2012): SP954 - An open-label, multicenter, multinational study of lacosamide as first add-on anti-epileptic drug (AED) treatment in subjects with partial onset seizures. - EU-CTR (2009-011181-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011181-28	2009-011181-28	A5	A5
744	UCB Pharma SA (2011): SP0978 - A multi-center, open-label, single-arm study to evaluate hormone and lipid levels in male subjects with partial onset seizures after a switch of treatment from carbamazepine as adjunctive treatment to levetiracetam to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam. - EU-CTR (2010-022534-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022534-84	2010-022534-84	A5	A5
745	UCB Biopharma SRL (2020): EP0151 - A Multicenter, Open-Label, Follow-Up Study to Assess the Long-Term Use of Oral Lacosamide in Study Participants Who Completed EP0034 or SP848 and Received Lacosamide Treatment - EU-CTR (2020-001478-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001478-30	2020-001478-30	A1	A1
746	UCB BioPharma SPRL (2015): SP1042 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, FOLLOW-UP STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM USE OF LACOSAMIDE (FLEXIBLE DOSE FROM 200 TO 600 MG/DAY) USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WHO COMPLETED SP0994 AND RECEIVED LACOSAMIDE MONOTHERAPY TREATMENT - EU-CTR (2015-001549-96). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001549-96	2015-001549-96	A2	A2
747	UCB Pharma SA (2014): EP0008 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - EU-CTR (2014-003622-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003622-41	2014-003622-41	A2	E
748	UCB BIOSCIENCES, Inc (2013): SP848 - AN OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF LONG-TERM ORAL LACOSAMIDE (LCM) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH EPILEPSY - EU-CTR (2011-001559-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001559-35	2011-001559-35	A1	A1
749	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT1 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by Peripheral Nerve	2019-000942-36	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Excitability Testing (NET) - EU-CTR (2019-000942-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000942-36			
750	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2006): SP874 - A MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 400MG/DAY LACOSAMIDE IN SUBJECTS WITH PAINFUL DISTAL DIABETIC NEUROPATHY USING TWO DIFFERENT TITRATION SCHEMES - EU-CTR (2005-005788-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005788-27	2005-005788-27	A1	A1
751	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2011): SP902 - A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400mg/day Monotherapy in Subjects with Partial-onset Seizures - EU-CTR (2007-005439-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005439-27	2007-005439-27	A2	A2
752	UMBERTO I - POLICLINICO DI ROMA (2020): IMI2-PainCare-BioPain-RCT2 - A randomized, double blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by non-invasive neurophysiological measurements of human spinal cord and brainstem activity. - EU-CTR (2019-000755-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000755-14	2019-000755-14	A1	A1
753	UCB Biosciences Inc. (2015): SP0967 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY â‰¥1 MONTH TO <4 YEARS OF AGE WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES - EU-CTR (2013-000717-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000717-20	2013-000717-20	A1	A1
754	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0756 - An Open-label Extension Trial to Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral SPM 927 in Patients With Partial Seizures - EU-CTR (2014-004398-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004398-18	2014-004398-18	A5	A5
755	UCB BIOSCIENCES Inc (2011): SP0980 - A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-002461-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	2011-002461-37	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
756	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (2013): AD101_01 - EVALUATION OF SEIZURE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR RELATED EPILEPSY TREATED WITH LACOSAMIDE AS ADD-ON THERAPY: A PROSPECTIVE EXPLORATIVE STUDY - EU-CTR (2013-001834-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001834-16	2013-001834-16	A1	A1
757	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT4 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by functional magnetic resonance imaging (FMRI) of the brain - EU-CTR (2019-000908-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000908-15	2019-000908-15	A1	A1
758	University of TÃ¼bingen (2016): 357-0-0 - Pathophysiology-based therapy of epileptic encephalopathies - EU-CTR (2016-001611-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001611-20	2016-001611-20	A1	A1
759	UCB BIOSCIENCES, Inc (2012): SP847 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF LACOSAMIDE (LCM) ORAL SOLUTION (SYRUP) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-001558-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001558-27	2011-001558-27	A1	A1
760	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2007): SP905 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 400MG/DAY LACOSAMIDE IN SUBJECTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE - EU-CTR (2006-005048-97). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005048-97	2006-005048-97	A1	A1
761	UCB Biosciences Inc. (2013): SP0966 - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS â‰¥1 MONTH TO <18 YEARS WITH EPILEPSY SYNDROMES ASSOCIATED WITH GENERALIZED SEIZURES - EU-CTR (2012-001446-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001446-18	2012-001446-18	A1	A1
762	SCHWARZ BIOSCIENCES Inc. (2005): SP757 - A multi-center, open-label trial to investigate the safety and tolerability of intravenous SPM 927 as replacement for oral SPM 927 in subjects with partial seizures with or without secondary generalization. - EU-CTR (2004-002322-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002322-22	2004-002322-22	A2	A2
763	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2005): SP774 - An international open-label extension trial to determine safety	2004-000152-16	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	and efficacy of longterm oral SPM 927 in patients with partial seizures - EU-CTR (2004-000152-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000152-16			
764	UCB Pharma SA (2010): SP1007 - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY, SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE (200 mg - 400mg/day) AS ADD-ON THERAPY FOR PATIENTS WITH PARTIAL ONSET EPILEPSY USING A FLEXIBLE DOSE-ESCALATION SCHEDULE AND INDIVIDUALIZED MAINTENANCE DOSES - EU-CTR (2010-019268-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019268-35	2010-019268-35	A5	A5
765	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - EU-CTR (2013-002195-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	2013-002195-40	A1	A1
766	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2
767	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): GO40782(RXDX-101-02) - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS - EU-CTR (2015-003385-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84	2015-003385-84	A1	A1
768	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
769	University Hospital TÃ¼bingen (2017): HeMiLa - Prophylactic treatment of hemiplegic migraine with Lamotrigine - EU-CTR (2016-003223-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003223-30	2016-003223-30	A1	A1
770	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Seizures - EU-CTR (2004-004342-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004342-41	2004-004342-41	A2	E
771	GlaxoSmithKline Research & Development (2016): LAM107844 - Clinical Evaluation of lamotrigine in	2015-004901-18	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Epilepsy - EU-CTR (2015-004901-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004901-18			
772	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2005): LAM100036 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - EU-CTR (2004-004343-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004343-21	2004-004343-21	A1	A1
773	University of Oxford (2006): BAL2-2006 - BALANCE 2: Bipolar disorder:Antidepressant/Lamotrigine/ANtipsychotic Comparative Evaluation - EU-CTR (2006-001317-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001317-15	2006-001317-15	A1	A1
774	University College London (2005): BRD50 - A randomised controlled trial of neuroprotection with lamotrigine in secondary progressive multiple sclerosis - EU-CTR (2005-001949-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001949-42	2005-001949-42	A1	A1
775	Erasmus MC (2013): NF1-EXCEL - The effect of Lamotrigine on cognitive deficits associated with Neurofibromatosis type 1: a phase II randomized controlled multi-centre trial (NF1-EXCEL) - EU-CTR (2013-003405-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003405-26	2013-003405-26	A1	A1
776	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2005): NPP100023 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LAMOTRIGINE 200-400MG/DAY COMPARED WITH PLACEBO IN SUBJECTS WITH PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY - EU-CTR (2004-005024-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005024-40	2004-005024-40	A1	A1
777	Eisai Taiwan Inc. (2017): E2090-AS886-202 - A Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-group, Dose-titration, Add-on, Comparative Study in Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide (Zonegran) and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects with Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial with Secondary Generalized Seizures - EU-CTR (2016-004954-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004954-13	2016-004954-13	A3	A3
778	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081046 - A RANDOMIZED, COMPARATIVE, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER, MONOTHERAPY, STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) AND LAMOTRIGINE (LAMICTAL) IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL SEIZURES - EU-CTR (2005-004023-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004023-19	2005-004023-19	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
779	University of Oxford (2008): OCTUMI-02 - Comparative Evaluation of QUEtiapine-Lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in patients with bipolar depression - EU-CTR (2007-004513-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004513-33	2007-004513-33	A2	A2
780	Radboud University Nijmegen Medical Centre (2007): UMCN-AKF 07.06 - The influence of Raltegravir (MK_0518) on the pharmacokinetics of single-dose Lamotrigine in healthy male subjects (GRANOLA) - EU-CTR (2007-005405-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005405-21	2007-005405-21	A1	A1
781	Max-Planck-Institute of Psychiatry (2005): Max-Planck-Institute of Psychiatry - Comparison of venlafaxine augmentation with lamotrigine, quetiapine, or placebo in treatment resistant depression - EU-CTR (2005-001217-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001217-17	2005-001217-17	A2	A2
782	UNIVERSITY OF SASSARI (2013): J81J1100168007 - BIPOLAR-I DISORDER PATIENTS RESISTANT TO TREATMENT WITH LITHIUM AND/OR OTHER MOOD-STABILIZERS - EU-CTR (2013-002055-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002055-15	2013-002055-15	A1	A1
783	GlaxoSmithKline (2016): SCA102833 - The Evaluation of Lamictal as an Add-on Treatment for Bipolar I Disorder in Children and Adolescents, 10 to 17 Years of Age - EU-CTR (2015-004872-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004872-31	2015-004872-31	A1	A1
784	GlaxoSmithKline K.K. (GSK) (2016): LAM115376 - A multi-center, uncontrolled, open-label, evaluation of lamotrigine monotherapy in adult subjects with newly diagnosed epilepsy or recurrent epilepsy (currently untreated). - EU-CTR (2015-004878-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004878-15	2015-004878-15	A1	A1
785	Imperial College London (2012): CRO1990 - Lamotrigine And Borderline Personality Disorder: Investigating Long-Term Effectiveness - EU-CTR (2012-003136-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003136-23	2012-003136-23	A1	A1
786	Grete Andersen (2013): 2013-562 - Lamotrigine as treatment of Myotonia - EU-CTR (2013-003309-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003309-24	2013-003309-24	A1	A1
787	GlaxoSmithKline KK (2017): LAM115377 - A multi-center, uncontrolled, open-label, evaluation of Lamotrigine monotherapy on newly diagnosed typical absence seizures in children and adolescents - EU-CTR (2017-001514-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001514-29	2017-001514-29	A1	A1
788	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs	2012-001017-16	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	- EU-CTR (2012-001017-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001017-16			
789	Desitin Arzneimittel GmbH (2006): OXC-039/K - Safety and Efficacy of Novel Modified Release Formulation of Oxacarbazepine (OXC MR) vs an Immediate Release Oxacarbazepine (OXC IR) Product in Patients with Partial Epilepsy. Open-Labelled, Controlled, Parallel Group, Flexible Dose, Multicentre Study - EU-CTR (2006-003834-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003834-14	2006-003834-14	A1	A1
790	Janssen-Cilag International N.V. (2013): KETIVEDI2001 - An exploratory, blinded, randomized, placebo-controlled study in subjects with depressive disorder to investigate the effect of minocycline on relapse after successful intravenous ketamine/minocycline-induced (partial) symptoms response - EU-CTR (2012-002954-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002954-21	2012-002954-21	A1	A1
791	ADVICENNE PHARMA SA (2016): ADV6770-A11CS - A randomised, active controlled, open-label, 2-way cross-over, multicentre study to investigate the palatability, acceptability, pharmacokinetics, safety and tolerability, and treatment compliance of multidoses of ADV6770 as monotherapy or in combination, in children with childhood absence epilepsy. - EU-CTR (2016-002313-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002313-22	2016-002313-22	A1	A1
792	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
793	Eisai Ltd (2011): E2080-G000-303 - Lennox-Gastaut Syndrome - EU-CTR (2010-023505-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023505-36	2010-023505-36	A1	A1
794	Cephalon, Inc. (2010): C10953/3071 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed-Dosage Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Armodafinil Treatment (150 and 200 mg/day) as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depression Associated With Bipolar I Disorder - EU-CTR (2009-016667-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016667-11	2009-016667-11	A2	A2
795	Cephalon, Inc. (2010): C10953/3072 - Associated With Bipolar I Disorder - EU-CTR (2009-016634-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016634-27	2009-016634-27	A1	A1
796	MEDITOP GyÃ³gyszeripari Kft (2013): COSTAL-2013 - A randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled, parallel study to assess the efficacy and safety of the combined administration of sertraline and lamotrigine in subjects with chronic low back pain - EU-CTR (2013-004564-55). [Zugriff: 08.04.2021]. URL:	2013-004564-55	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004564-55			
797	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2005): OLZvsLMT-DB - OLANZAPINE VS LAMOTRIGINE ADD-ON TO LITHIUM:EFFICACY ON ANXIETY SYMPTOMS IN REMITTING BIPOLAR PATIENTS - EU-CTR (2005-001606-66). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001606-66	2005-001606-66	A2	A2
798	liverpool university (2005): N/A - Pharmacogenetics of GABAergic mechanisms of benefit and harm in epilepsy: : A prospective cohort study to determine the enviromental and genetic factors associated with response to clobazam. - EU-CTR (2004-003945-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003945-41	2004-003945-41	A1	A1
799	Technische UniversitÃ¤t MÃ¼nchen, FakultÃ¤t fÃ¼r Medizin (2017): SYN-1748-MAL-0030-I - Improvement of synaptic plasticity and cognitive function in RAS pathway disorders - EU-CTR (2016-005022-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005022-10	2016-005022-10	A1	A1
800	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - EU-CTR (2008-000370-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000370-20	2008-000370-20	A2	A2
801	The Walton Centre NHS Foundation Trust (2012): UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - EU-CTR (2012-001884-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001884-64	2012-001884-64	A1	A1
802	GlaxoSmithKline K.K. (2017): 200776 - Valproate dose reduction and its clinical evaluation by introducing lamotrigine in Japanese women with epilepsy â€“ single arm, multicenter, and open-label study - EU-CTR (2017-001515-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001515-36	2017-001515-36	A5	A5
803	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2010): RGB113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults with Partial-Onset Seizures. - EU-CTR (2009-017744-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017744-14	2009-017744-14	A2	A2
804	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - EU-CTR (2013-002195-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	2013-002195-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
805	Cephalon, Inc. (2011): C10953/3073 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Fixed-Dosage Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Armodafinil Treatment (150 mg/day) as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depression Associated With Bipolar I Disorder - EU-CTR (2010-023623-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023623-26	2010-023623-26	A2	A2
806	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
807	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2
808	University Medical Center Utrecht (2013): 13-617 - TimeToStop (TTS) Trial, A randomised controlled trial of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery - EU-CTR (2011-005971-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005971-18	2011-005971-18	A1	A1
809	University of British Columbia (2019): ELICE-BD-O1 - A 6-Week Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Lurasidone Adjunctive Therapy in Improving Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Disorder Patients (ELICE-BD) - EU-CTR (2019-002213-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002213-19	2019-002213-19	A2	A2
810	University of Mainz (2006): STEPONE05 - A multicentre, double-blind, randomized, phase IV clinical trial comparing the safety, tolerability and efficacy of levetiracetam versus lamotrigine and carbamazepine in the oral antiepileptic therapy of newly diagnosed elderly patients with focal epilepsy. - EU-CTR (2005-003324-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003324-19	2005-003324-19	A1	A1
811	Takeda Development Centre Europe Ltd. (2012): TAK-375SL_301 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once a Day, TAK-375 (Ramelteon) Tablet for Sublingual Administration (TAK-375SL Tablet) 0.1 mg and 0.4 mg as an Adjunctive Therapy in the Treatment of Acute Depressive Episodes Associated With Bipolar 1 Disorder in Adult Subjects - EU-CTR (2012-001357-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001357-10	2012-001357-10	A1	A1
812	Cephalon, Inc. (2011): C10953/3074 - A 6-Month, Open-Label, Flexible-Dosage (150 to 200 mg/day) Extension Study of the Safety and Efficacy of Armodafinil Treatment as Adjunctive Therapy in Adults With Major Depression Associated With Bipolar I Disorder - EU-CTR (2009-016648-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016648-38	2009-016648-38	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
813	Cumbria, Northumberland, Tyne and Wear NHS Foundation Trust (2019): - A randomised, double-blind, placebo controlled trial of pramipexole in addition to mood stabilisers for patients with treatment resistant bipolar depression. - EU-CTR (2018-002869-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002869-18	2018-002869-18	A1	A1
814	Hospital Universitario Araba (Sede Santiago) (2014): PIO-BP - Adjunct pioglitazone IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER. - EU-CTR (2014-003803-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003803-31	2014-003803-31	A1	A1
815	UCB BIOSCIENCES Inc (2011): SP0980 - A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-002461-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	2011-002461-37	A5	A5
816	Hospital Sant Joan de DÃ©u (2005): FER-LEV-2005-02 - Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, para evaluar la eficacia del Levetiracetam en el tratamiento del mioclonus no epilÃ©ctico en pacientes pediÃ¡tricos y adolescentes - EU-CTR (2005-002042-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002042-19	2005-002042-19	A8	A8
817	ClÃnica PlatÃ³ FundaciÃ³ Privada (2005): FAB-LEV-2005-01 - Eficacia y seguridad de un tratamiento con levetiracetam en pacientes con sÃndrome idiopÃ¡tico de piernas inquietas - EU-CTR (2005-001516-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001516-41	2005-001516-41	A8	A8
818	Neurologische Klinik Bad Neustadt (2006): KISS05 - Efficacy of Levetiracetam in early post-stroke seizures - EU-CTR (2005-002445-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002445-40	2005-002445-40	A1	A1
819	Hospital Ruber Internacional (2005): GAR-LEV-2005-01 - Estudio sobre la influencia de levetiracetam en la actividad de las ondas gamma en pacientes con epilepsia - EU-CTR (2005-002474-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002474-30	2005-002474-30	A8	A8
820	Hospital Sant Joan de DÃ©u (2005): FER-LEV-2005-01 - Double-blind, placebo controlled cross-over study to assess efficacy of Levetiracetam in paediatric and childhood Tourette syndrome. Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, para evaluar la eficacia del Levetiracetam en el control de los tics de pacientes pediÃ¡tricos y adolescentes con sÃndrome de Gilles de la Tourette - EU-CTR (2005-002041-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002041-40	2005-002041-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
821	Infociencia Clinical Research (2006): SER-LEV-2004-01 - A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the effects of Levetiracetam on membrane excitability properties of afferent myelinated and unmyelinated fibers and change in neuropathic pain in patients with painful traumatic nerve injury. - EU-CTR (2004-002114-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002114-11	2004-002114-11	A1	A1
822	SÃ¸ren H. Sindrup, Department of Neurology, Odense University Hospital (2006): kepp3 - Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of levetiracetam for central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis - EU-CTR (2006-000397-71). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000397-71	2006-000397-71	A1	A1
823	Imperial College London (2005): 1 - Efficacy of Levetiracetam in Pendular Nystagmus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial with crossover - EU-CTR (2004-000798-71). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000798-71	2004-000798-71	A1	A1
824	Neuro-Consil GmbH (2006): NC200601 - Comparison of efficacy and tolerability of rapid intravenous infusion of levetiracetam and sodium valproat. - EU-CTR (2006-000869-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000869-11	2006-000869-11	A2	A2
825	Karl Landsteiner Institut fÃ¼r klinische Neurologie und Neuropsycholigie (2015): 001 - Perioperative Levetiracetam for seizure prophylaxis in brain tumor patients. Prospective evaluation of side effects and efficacy - EU-CTR (2015-003916-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003916-19	2015-003916-19	A1	A1
826	SÃ¸ren H. Sindrup, Department of Neurology, Odense University Hospital (2005): kepp2 - Double-bllind, randomised, placebo-controlled trial of levetiracetam in painful polyneuropathy - EU-CTR (2005-003046-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003046-33	2005-003046-33	A1	A1
827	Danish Pain Research Center (2005): LEV-2005 - Effect of levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study - EU-CTR (2005-003171-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003171-21	2005-003171-21	A1	A1
828	UZ Leuven (2008): NA - Simultaneous administration of lorazepam and levetiracetam in non-convulsive status epilepticus, followed by IV valproate: a prospective, randomized, placebo-controled, double-blind pilot trial. - EU-CTR (2008-001098-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001098-13	2008-001098-13	A1	A1
829	AZIENDA SANITARIA N. 3 GENOVESE (2007): LEV-SM-2006 - Efficacy and activity of levetiracetam on Multiple Sclerosis cerebellar symptoms: a multicenters double blind, randomized, placebo-controlled, cross over study - EU-CTR (2007-005414-40). [Zugriff: 08.04.2021].	2007-005414-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005414-40			
830	UCB Japan Co. Ltd. (2015): N01375 - An Open-label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as Monotherapy in Newly or Recently Diagnosed Epilepsy Patients Aged Older Than or Equal to 16 Years With Partial Seizures - EU-CTR (2014-004377-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004377-16	2014-004377-16	A2	A2
831	University of Oxford (2018): 1 - An investigation of Levetiracetam in Alzheimerâ€™s Disease (ILiAD): a proof of concept study - EU-CTR (2016-003109-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003109-32	2016-003109-32	A1	A1
832	UCB, Inc. (2015): N01103 - A 19-week, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Safety Study to Evaluate the Cognitive and Neuropsychological Effects of Levetiracetam 20-60 mg/kg/day, Divided in Twice Daily Dosing, as Adjunctive Treatment in Children 4-16 Years Old, Inclusive, with Partial Onset Seizures - EU-CTR (2014-004396-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004396-23	2014-004396-23	A1	A1
833	Common Services Agency (2018): - SPRING - Seizure PRophylaxis IN Glioma - EU-CTR (2018-001312-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001312-30	2018-001312-30	A1	A1
834	UCB S.A. (Global Medical Affairs) (2006): N01237 - A multicenter, open-label single-arm follow-up trial evaluating the long-term safety of levetiracetam, for patients suffering from epilepsy and coming from the study N01175. - EU-CTR (2006-000173-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000173-29	2006-000173-29	A5	A5
835	UCB S.A. Pharma Sector (2005): N01142 - Evaluation of the efficacy and safety of levetiracetam up to 3000 mg/day (250-500 mg oral tablets in b.i.d. administration) on neuroleptic-induced tardive dyskinesia in subjects with stable axis I psychiatric disorder, aged from at least 18 years to 80 years. - EU-CTR (2004-001302-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001302-27	2004-001302-27	A1	A1
836	UCB Pharma Inc. (2005): N01148 - Levetiracetam In Children With Partial Onset Seizures. - EU-CTR (2004-000200-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000200-40	2004-000200-40	A1	A1
837	Birthe Pedersen (2005): SEEG 0001 - An explorative use open-label, multi-center, randomized trial studying the safety and efficacy of levetiracetam (500 mg/day to 3000 mg/day) and valproate (600 mg/day to 3000 mg/day) as monotherapy in newly diagnosed patients over the age of 65 years. - EU-CTR (2004-004053-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004053-26	2004-004053-26	A1	A1
838	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (2020): K170404J - Pharmacokinetic and Placental Transfer of Levetiracetam - EU-CTR (2020-004878-22). [Zugriff:	2020-004878-22	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004878-22			
839	FundaciÃ³n para la InvestigaciÃ³n BiomÃ©dica del Hospital ClÃnico de San Carlos (2006): MOR-LEV-2005-01 - Estudio sobre la utilizaciÃ³n de levetiracetam en monoterapia en pacientes HIV-positivos con epilepsia - EU-CTR (2005-003411-75). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003411-75	2005-003411-75	A8	A8
840	CharitÃ© Campus Mitte, Klinik fÃ¼r Psychiatrie und Psychotherapie (2005): Kep-F10.3.01 - [Sicherheit und Wirksamkeit von Levetiracetam (Keppra) fÃ¼r die Behandlung des stationÃ¤ren Alkoholentzugsyndroms] - EU-CTR (2005-001486-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001486-33	2005-001486-33	A1	A1
841	UCB Pharma S.A. (2007): N01274 - levetiracetam intravenous infusion in children (4 - 16 years old) with epilepsy. - EU-CTR (2006-005722-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005722-23	2006-005722-23	A1	A1
842	Janssen-Cilag International N.V. (2015): TOPMATEPY4067 - A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Flexible-Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of Topiramate as Monotherapy Compared with Levetiracetam as Monotherapy in Pediatric Subjects with New or Recent-Onset Epilepsy - EU-CTR (2012-001552-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001552-19	2012-001552-19	A1	A1
843	Organisation name was not entered (2006): 2005-MS-LEV-1 - Efficacy of Levetiracetam in the treatment of spasticity in MS: a ranomized double blind cross over study - EU-CTR (2005-001776-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001776-13	2005-001776-13	A1	A1
844	UCB Pharma S.A. (2005): N01175 - A therapeutic confirmatory, open-label, multi-center, randomized 2 parallel groups, community-based trial studying the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral tablets 250-500 mg b.i.d.) compared to sodium valproate (1000 to 2000 mg/day oral ER tablets 300-500 mg b.i.d.) and carbamazepine (600 to 1600 mg/day oral CR tablets 200-400 mg b.i.d.) as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy. - EU-CTR (2004-001339-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001339-41	2004-001339-41	A1	A1
845	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2007): 956 - TOPIC LEVETIRACETAM IN ANAL FISSURE. A PILOT STUDY ABOUT EFFECTIVENESS AND TOLERABLENESS - EU-CTR (2007-004114-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004114-13	2007-004114-13	A1	A1
846	UCB Pharma S.A. (2007): N01275 - levetiracetam intravenous infusion in children (1 month to 4 years old) with epilepsy. - EU-CTR (2007-003517-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003517-13	2007-003517-13	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
847	ASSOCIAZIONE S.N.O.- SCIENZE NEUROLOGICHE OSPEDALIERE (2006): EpIc 1151 - Multicenter, comparative, randomized, open trial to evaluate efficacy and safety of Levetiracetam versus Carbamazepine in post stroke late onset crisis - EU-CTR (2006-004355-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004355-38	2006-004355-38	A1	A1
848	UCB Pharma Inc. (2005): N01009 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, in-patients maximum 34 day study of levetiracetam oral solution (20-50 mg/kg/day) as adjunctive treatment of refractory partial onset seizures in pediatric epileptic subjects ranging in age from 1 month to less than 4 years of age - EU-CTR (2004-000199-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000199-14	2004-000199-14	A1	A1
849	UCB Japan Co. Ltd (2015): N01222 - A Multicenter, Open, Long-term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of L059 (Levetiracetam) at Individual Optimal Dose Ranging From 500 to 3000 mg/Day in Twice Daily Administration in Subjects From 16 to 65 Years With Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized Who Completed in a Previous Study - EU-CTR (2014-004334-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004334-26	2014-004334-26	A5	A5
850	UCB Japan Co. Ltd. (2015): N01223 - An Open Label, Single-Arm, Multi-Center Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Levetiracetam in Pediatric Patients (4 to 16 Years) With Partial Seizures Despite Treatment With 1 or 2 Anti-Epileptic Drugs - EU-CTR (2014-004335-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004335-39	2014-004335-39	A1	A1
851	ISTITUTO C. MONDINO (2006): LEVFU05-1 - Open label, multicenter study of levetiracetam in the treatment of childhood and juvenile absence epilepsy - EU-CTR (2005-003522-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003522-26	2005-003522-26	A1	A1
852	CharitÃ© Campus Mitte, Klinik fÃ¼r Psychiatrie und Psychotherapie (2006): Kep-F10.2.01 - Efficacy and safety of levetiracetam in prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol dependent patients - EU-CTR (2006-003999-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003999-35	2006-003999-35	A1	A1
853	UCB Inc. (2006): N01235 - A double-blind, placebo-controlled, randomized efficacy and safety study of levetiracetam extended release formulation (LEV XR), administered as 2 x 500 mg LEV XR tablets once daily as add-on therapy in subjects from 12 to 70 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures - EU-CTR (2006-000987-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000987-10	2006-000987-10	A2	E
854	UCB S.A. Pharma Sector (2004): N167 - An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the safety and efficacy of levetiracetam (LEV) (oral tablets of 166, 250 or 500 mg b.i.d.), at individualized doses up to a maximum of 4000 mg/day (or 80 mg/kg/day for children and adolescents	2004-001997-13	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	less than 50 kg), in children (â‰¥ 4 years old), adolescents and adults suffering from primary generalized seizures - EU-CTR (2004-001997-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001997-13			
855	UCB Pharma SA (2011): SP0978 - A multi-center, open-label, single-arm study to evaluate hormone and lipid levels in male subjects with partial onset seizures after a switch of treatment from carbamazepine as adjunctive treatment to levetiracetam to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam. - EU-CTR (2010-022534-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022534-84	2010-022534-84	A5	A5
856	Alder Hey Children's NHS Foundation Trust (2015): UoL001087 - Emergency Treatment with Levetiracetam or Phenytoin in Status Epilepticus in Children (EcLiPSE) â€“ an open label randomised controlled trial - EU-CTR (2014-002188-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002188-13	2014-002188-13	A1	A1
857	Korea UCB Co. Ltd. (2015): N01367 - A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy - EU-CTR (2014-002713-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002713-32	2014-002713-32	A2	A2
858	UCB Japan Co. Ltd. (2015): N01159 - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With Oral Levetiracetam, in Epilepsy Patients Aged â‰¥16 Years, With Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures - EU-CTR (2014-004401-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004401-32	2014-004401-32	A1	A1
859	University Medical Centre Groningen (2012): LEVVPA - Double-blind randomized trial comparing efficacy, safety and tolerance between Levetiracetam monotherapy and Valproic acid monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy - EU-CTR (2010-018284-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018284-42	2010-018284-42	A1	A1
860	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and The University of Cambridge (2020): MAST - Pharmacological management of seizures post traumatic brain injury (MAST) - EU-CTR (2020-000282-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000282-16	2020-000282-16	A1	A1
861	The Walton Centre NHS Foundation Trust (2012): UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - EU-CTR (2012-001884-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001884-64	2012-001884-64	A1	A1
862	UCB Japan Co., Ltd. (2015): N01221 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled 5 Parallel Groups, Confirmatory Trial on the Efficacy and Safety of Levetiracetam used as add-on Therapy at doses of 0.5 to 3	2014-004333-57	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	g/day in Patients From 16 to 65 Years With Epilepsy With Partial Onset Seizures Under Treatment With 1 to 3 Anti-epileptic Drug(s) - EU-CTR (2014-004333-57). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004333-57			
863	Pfizer Inc., East 42nd street, New York, NY10017, USA (2007): A0081157 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP MULTI-CENTER COMPARATIVE FLEXIBLE-DOSE STUDY OF PREGABALIN VERSUS LEVETIRACETAM AS ADJUNCTIVE THERAPY TO REDUCE SEIZURE FREQUENCY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES (A0081157). - EU-CTR (2007-001458-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001458-22	2007-001458-22	A3	A3
864	UCB Korea Co.,Ltd. (2015): N01353 - A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center, Comparative, Phase IV Trial of Levetiracetam (LEV) Versus Topiramate (TPM) as Adjunctive Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - EU-CTR (2014-004402-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004402-15	2014-004402-15	A5	A5
865	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2019): CASTLE - Randomised factorial design controlled trial comparing carbamazepine, levetiracetam or active monitoring combined with or without sleep behaviour intervention in treatment naive children with rolandic epilepsy - EU-CTR (2018-003893-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003893-29	2018-003893-29	A1	A1
866	UCB, Inc. (2007): N01281 - An open-label, long-term follow-up study with Keppra XR for treatment of partial-onset seizures - EU-CTR (2007-000899-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000899-17	2007-000899-17	A5	A5
867	UCB Japan Co. Ltd. (2015): N01363 - An Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With Levetiracetam in Japanese Patients (â‰¥4 to <16 Years) With Uncontrolled Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures Despite Treatment With 1 or 2 Antiepileptic Drug(s) - EU-CTR (2014-004382-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004382-25	2014-004382-25	A5	A5
868	UCB Biosciences, Inc. (2015): N01340 - An Open-Label, Multicenter, Parallel-Group, Two-Arm Study Comparing the Pharmacokinetics of Keppra XR in Children (Aged 12 - 16 Years Old) With Epilepsy and in Adults (Aged 18 - 55 Years Old) With Epilepsy - EU-CTR (2014-004376-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004376-39	2014-004376-39	A1	A1
869	UCB Japan Co. Ltd. (2016): N01361 - An open-label, multicenter, long-term, follow-up study in Japan to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of adjunctive treatment with oral L059 (levetiracetam) in epilepsy subjects with generalized tonic-clonic (GTC) seizures - EU-CTR (2016-002879-96). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002879-96	2016-002879-96	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
870	UCB Pharma SA (2015): N01364 - A multicenter, open-label, randomized, parallel-group, active-controlled study comparing the efficacy and safety of Levetiracetam to Carbamazepine used as monotherapy in subjects (â‰¥16 years) newly or recently diagnosed as suffering from epilepsy and experiencing partial seizures - EU-CTR (2015-004586-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004586-84	2015-004586-84	A2	A2
871	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - EU-CTR (2013-002195-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	2013-002195-40	A1	A1
872	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2006): 65/2005/U/Sper - Levetiracetam Keppra in the dyskinesias induced from levodopa in patients with disease of Parkinson. Clinical study pilot in open, with farmacokinetic-farmacodynamic monitoring of the effects. - EU-CTR (2005-002208-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002208-40	2005-002208-40	A1	A1
873	UCB, Inc. (2007): N01280 - A multi-center, double-blind, historical control, randomized conversion to monotherapy study with Keppra XR for treatment of partial onset seizures - EU-CTR (2007-000897-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000897-21	2007-000897-21	A2	A2
874	Klinikum der UniversitÃ¤t MÃ¼nchen, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital (2006): HEAD-STUDIE - HEAD-TO-HEAD evaluation of the antiepileptic drugs Levetiracetam (LEV) vs. Sulthiame (STM) in a German multi-centre, doubleblind controlled trial in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes - EU-CTR (2005-004468-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004468-22	2005-004468-22	A3	A3
875	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (2007): LEV - pILOT STUDY TO EVALUATE QUALITY OF LIFE, SEIZURES CONTROL AND SIDE EFFECTS IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS AND EPILEPSY TREATED WITH LEVETIRACETAM IN MONOTHERAPY - EU-CTR (2004-004146-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004146-40	2004-004146-40	A2	A2
876	ISTITUTO C. MONDINO (2007): LEV05-1 - Multicenter, double-blind placebo controlled study of levetiracetam in the treatment of childhood and juvenile absence epilepsy. - EU-CTR (2005-003520-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003520-18	2005-003520-18	A1	A1
877	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust (2005): : NUTH-2005-03384 - : The Role of Keppra in the Treatment of Tremor in Multiple Sclerosis - EU-CTR (2005-003903-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003903-35	2005-003903-35	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
878	liverpool university (2005): N/A - Pharmacogenetics of GABAergic mechanisms of benefit and harm in epilepsy: : A prospective cohort study to determine the enviromental and genetic factors associated with response to clobazam. - EU-CTR (2004-003945-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003945-41	2004-003945-41	A1	A1
879	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - EU-CTR (2008-000370-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000370-20	2008-000370-20	A2	A2
880	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2008): P070704 - EfficacitÃ© du levetiracetam intra-veineux en association avec le clonazepam versus clonazepam seul dans la prise en charge prÃ©-hospitaliÃ¨re de l'Ã©tat de mal Ã©pileptique gÃ©nÃ©ralisÃ© tonico-clonique - EU-CTR (2007-005782-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005782-35	2007-005782-35	A8	A8
881	University Hospital TÃ¼bingen (2007): HELLO-Study - Prospective trial of intravenous levetiracetam in patients with primary brain tumors and at least one symptomatic seizure who undergo biopsy or cytoreductive surgery. - EU-CTR (2007-005063-96). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005063-96	2007-005063-96	A2	A2
882	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - EU-CTR (2012-001017-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001017-16	2012-001017-16	A3	A3
883	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2010): RGB113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults with Partial-Onset Seizures. - EU-CTR (2009-017744-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017744-14	2009-017744-14	A2	A2
884	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (2007): CARISEPY3007- Amendment INT-2/GBR-1 - 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 - EU-CTR (2007-002929-78). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002929-78	2007-002929-78	A3	A3
885	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
886	University Medical Center Utrecht (2013): 13-617 - TimeToStop (TTS) Trial, A randomised controlled trial of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery - EU-CTR (2011-005971-18). [Zugriff:	2011-005971-18	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005971-18			
887	UCB Pharma SA (2012): N01395 - An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects - EU-CTR (2011-005177-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	2011-005177-23	A4	A4
888	FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS (2020): LAL2116 - D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab - EU-CTR (2016-001083-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11	2016-001083-11	A1	A1
889	UCB BIOSCIENCES Inc (2011): SP0980 - A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-002461-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	2011-002461-37	A5	A5
890	University of Mainz (2006): STEPONE05 - A multicentre, double-blind, randomized, phase IV clinical trial comparing the safety, tolerability and efficacy of levetiracetam versus lamotrigine and carbamazepine in the oral antiepileptic therapy of newly diagnosed elderly patients with focal epilepsy. - EU-CTR (2005-003324-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003324-19	2005-003324-19	A1	A1
891	ErasmusMedical Center-Sophia (2007): ucb L059 - Levetiracetam (KeppraÂ®) in neonates - EU-CTR (2006-006804-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006804-12	2006-006804-12	A1	A1
892	CHRU TOURS (2017): PHRI13-GF/LEVNEONAT-1 - LÃ©vÃ©tiracÃ©tam pour le traitement en premiÃ¨re intention des convulsions du nouveau-nÃ© : Ã©tude de phase II - EU-CTR (2014-000791-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000791-26	2014-000791-26	A8	A8
893	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-845 - PrÃ©vention des crises Epileptiques Ã la phase AiguÃ« des accidents vasculaires CÃ©rÃ©braux HÃ©morragiques - EU-CTR (2014-000436-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000436-41	2014-000436-41	A8	A8
894	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing	2008-005065-64	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64			
895	Sage Therapeutics (2015): 547-SSE-301 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF SAGE-547 INJECTION IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SUPER-REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS - EU-CTR (2015-002142-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002142-31	2015-002142-31	A1	A1
896	UCB S.A. (2006): N01236 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (â‰¥16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. - EU-CTR (2006-001536-46). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	2006-001536-46	A1	A1
897	UCB S.A. (2006): N01187 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (â‰¥16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. - EU-CTR (2006-000169-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	2006-000169-12	A1	A1
898	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): GO40782(RXDX-101-02) - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS - EU-CTR (2015-003385-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84	2015-003385-84	A1	A1
899	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
900	IMPAX Laboratories, Inc. (2007): IPX056-B06-03 - A Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active Comparator- Controlled, Parallel Group, Multinational Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of IPX056 in Subjects with Established Spasticity Resulting from Multiple Sclerosis - EU-CTR (2007-000236-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000236-16	2007-000236-16	A1	A1
901	GW Research Ltd. (2016): GWEP1447 - A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled pharmacokinetic trial in two parallel groups to investigate possible drug- drug interactions between stiripentol or valproate and	2015-002939-18	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	GWP42003-P in patients with epilepsy. - EU-CTR (2015-002939-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002939-18			
902	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P301 - to Three Concomitant Antiepileptic Medications - EU-CTR (2008-003333-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003333-25	2008-003333-25	A2	A2
903	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2010): 804P302 - Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Extended-Release (OXC XR) as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Epilepsy on up to Three Concomitant Antiepileptic Medications - EU-CTR (2008-003334-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003334-19	2008-003334-19	A5	A5
904	Novartis Pharmaceuticals (2016): CTRI476BRU02 - A 24-week Prospective Open-label Multicenter Study to Evaluate the Effect on Seizure Frequency, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Monotherapy in Children With Partial Seizures - EU-CTR (2015-004465-87). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004465-87	2015-004465-87	A1	A1
905	Novartis Pharmaceuticals (2016): CTRI476B1301 - A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-group Study in Children With Inadequately Controlled Partial Onset Seizures to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of TRI476 (Oxcarbazepine) as Adjunctive Therapy - EU-CTR (2015-004484-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004484-37	2015-004484-37	A1	A1
906	Medical University Innsbruck (2007): ANTRAG01 - Wirkung von Oxcarbazepin (Trileptal) auf den Kortikosteroid-Metabolismus - Pilotstudie - EU-CTR (2007-003913-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003913-15	2007-003913-15	A4	A4
907	Department of Neurology, Odense University Hospital (2010): IMIOXC - Oxcarbazepine for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: predictors of response - a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial - EU-CTR (2010-023331-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023331-42	2010-023331-42	A1	A1
908	Korea UCB Co. Ltd. (2015): N01367 - A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy - EU-CTR (2014-002713-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002713-32	2014-002713-32	A2	A2
909	Queen Mary University London (2014): 008722 - Oxcarbazepine as a neuroprotective agent in MS: phase 2a trial - EU-CTR (2013-002419-87). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002419-87	2013-002419-87	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
910	Desitin Arzneimittel GmbH (2006): OXC-039/K - Safety and Efficacy of Novel Modified Release Formulation of Oxacarbazepine (OXC MR) vs an Immediate Release Oxacarbazepine (OXC IR) Product in Patients with Partial Epilepsy. Open-Labelled, Controlled, Parallel Group, Flexible Dose, Multicentre Study - EU-CTR (2006-003834-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003834-14	2006-003834-14	A3	A3
911	Desitin Arzneimittel GmbH (2005): OXC-008/K (22DN0866) - A randomized, phase III, double blind, active-controlled, two-armed, multi-center study on efficacy and safety of once-daily oxcarbazepine (-modified release formulation) versus twice-daily oxcarbazepine (TimoxÂ®) in 300 patients with partial onset epilepsy - EU-CTR (2004-002260-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002260-25	2004-002260-25	A3	A3
912	BIAL - Portela & CÂª, SA (2009): BIA-2093-304 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR REFRACTORY PARTIAL SEIZURES IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL. - EU-CTR (2008-002455-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002455-25	2008-002455-25	A2	E
913	IST - ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO (2007): ML061101 - PILOT STUDY OF OXCARBAZEPINE TOLEP ACTIVITY IN ANTICANCER DRUGS NEUROPHATIES - EU-CTR (2006-006669-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006669-17	2006-006669-17	A1	A1
914	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI (2007): OX25574 - OXCARBAZEPINE VS PHENYTOIN IN THE TREATMENT OF SEIZURES IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS UNDERGOING NEUROSURGICAL PROCEDURES - EU-CTR (2005-001562-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001562-13	2005-001562-13	A3	A3
915	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - EU-CTR (2008-000370-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000370-20	2008-000370-20	A2	A2
916	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2010): RGB113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults with Partial-Onset Seizures. - EU-CTR (2009-017744-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017744-14	2009-017744-14	A2	A2
917	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs	2012-001017-16	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	- EU-CTR (2012-001017-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001017-16			
918	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
919	UCB BioSciences Inc. A Member of the UCB Group of Companies (2011): N01358 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (â‰¥16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2010-019361-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	2010-019361-28	A2	E
920	Eisai Co., Ltd. (2020): E2007-J000-335 - 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 Subjects With Refractory Partial-onset Seizures - EU-CTR (2020-002109-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24	2020-002109-24	A2	E
921	UCB BioSciences INC. (2011): N01379 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY - EU-CTR (2010-020345-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020345-27	2010-020345-27	A5	A5
922	University Medical Center Utrecht (2015): 43510 - Corticosteroids or clobazam for ESES syndrome: a European, multicenter, randomized, controlled clinical trial - EU-CTR (2013-000531-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000531-27	2013-000531-27	A1	A1
923	Eisai Inc. (2016): E2007-G000-232 - 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 - EU-CTR (2011-001105-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001105-28	2011-001105-28	A1	A1
924	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
925	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): BIA-2093-211/EXT - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO <2 YEARS â€“ 1-YEAR EXTENSION - EU-CTR (2016-001072-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001072-29	2016-001072-29	A1	A1
926	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2009): SCO/BIA-2093-305 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial - EU-CTR (2007-001887-55). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001887-55	2007-001887-55	A1	A1
927	UCB Pharma SA (2017): N01266 - OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY - EU-CTR (2011-000374-60). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000374-60	2011-000374-60	A1	A1
928	Eisai Limited (2011): E2007-G000-332 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - EU-CTR (2011-000265-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12	2011-000265-12	A1	A1
929	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2010): BIA-2093-401 - SAFETY AND EFFICACY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR PARTIAL SEIZURES IN ELDERLY PATIENTS - EU-CTR (2009-012587-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012587-14	2009-012587-14	A5	A5
930	UCB BIOSCIENCES Inc (2011): SP0980 - A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, EXPLORATIVE STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE WHEN ADDED TO LEVETIRACETAM WITH WITHDRAWAL OF THE CONCOMITANT SODIUM CHANNEL BLOCKING ANTIEPILEPTIC DRUG IN SUBJECTS WITH UNCONTROLLED PARTIAL-ONSET SEIZURES - EU-CTR (2011-002461-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002461-37	2011-002461-37	A5	A5
931	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2004): PRA/BIA-2093-302 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. - EU-CTR (2004-000483-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000483-27	2004-000483-27	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
932	UCB Biosciences, Inc. (2009): N01258 - A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. - EU-CTR (2008-004714-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004714-27	2008-004714-27	A2	A2
933	UCB Inc (2008): N01276 - An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (â‰¥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. - EU-CTR (2008-000144-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	2008-000144-14	A2	A2
934	BIAL-Portela & Ca, SA (2009): BIA-2093-208 - EFFECTS OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH PARTIAL ONSET SEIZURES: AN ADD-ON, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2008-005606-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005606-39	2008-005606-39	A1	A1
935	UCB S.A. (2005): N01125 - An open-label, multicenter, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 150 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. - EU-CTR (2004-002140-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002140-10	2004-002140-10	A5	A5
936	UCB Pharma S.A. (2008): N01306 - An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (â‰¥ 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. - EU-CTR (2008-000145-58). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	2008-000145-58	A2	A2
937	Biogen Idec Research Limited (2017): 802NP301 - A Phase 3 Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BIIB074 (Vixotrigine) in Subjects With Trigeminal Neuralgia - EU-CTR (2016-001449-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001449-16	2016-001449-16	A2	A2
938	UCB Pharma SA (2012): N01372 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY - EU-CTR (2012-000827-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000827-42	2012-000827-42	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
939	UCB Pharma SA (2012): N01395 - An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects - EU-CTR (2011-005177-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005177-23	2011-005177-23	A4	A4
940	BIAL - Portela & CÂª, SA (2005): SCO/BIA-2093-203 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) IN ACUTE MANIC EPISODES ASSOCIATED WITH BIPOLAR I DISORDER IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, DOSE-TITRATION, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2005-002131-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002131-27	2005-002131-27	A1	A1
941	Janssen-Cilag International NV (2005): 333369-EPY-2003 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of RWJ-333369 as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures - EU-CTR (2004-002069-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002069-19	2004-002069-19	A2	A2
942	UCB Pharma SA (2011): N01263 - EPILEPSY - EU-CTR (2006-006536-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006536-22	2006-006536-22	A1	A1
943	Eisai Limited (2016): E2007-G000-311 - 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 - EU-CTR (2014-002167-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002167-16	2014-002167-16	A1	A1
944	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
945	Convergence Pharmaceuticals Ltd (2011): 1014802/202 - CNV1014802 in Patients with Trigeminal Neuragia - EU-CTR (2010-023963-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023963-16	2010-023963-16	A1	A1
946	Eisai Co., ltd (2017): E2007-J000-341 - An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects - EU-CTR (2016-004945-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004945-10	2016-004945-10	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
947	Eisai Limited (2019): E2007-G000-236 - 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 Childhood Epilepsy - EU-CTR (2018-004456-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004456-38	2018-004456-38	A1	A1
948	Eisai Limited (2017): E2007-G000-338 - 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 Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome - EU-CTR (2014-002321-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002321-35	2014-002321-35	A1	A1
949	Eisai Limited (2010): E2007-G000-235 - 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 Pharmacokinetics When Administered as an Adjunctive Therapy in Adolescents (12 to less than 18 years of age) With Inadequately Controlled Partial-onset Seizures - EU-CTR (2010-018518-56). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018518-56	2010-018518-56	A1	A1
950	Eisai Co., Ltd. (2020): E2007-J000-335 - 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 Subjects With Refractory Partial-onset Seizures - EU-CTR (2020-002109-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24	2020-002109-24	A2	E
951	Eisai Ltd (2009): E2007-G000-307 - An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-scalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures - EU-CTR (2007-006170-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006170-28	2007-006170-28	A5	A5
952	Eisai Limited (2016): E2007-G000-238 - Pharmacokinetics of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Subjects From 1 Month to Less Than 4 years of Age With Epilepsy - EU-CTR (2013-005391-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005391-17	2013-005391-17	A1	A1
953	Eisai Co., Ltd. (Japan) (2019): E2007-J000-342 - 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 Secondarily Generalized Seizures) - EU-CTR (2019-003734-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003734-17	2019-003734-17	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
954	Eisai Limited (2016): E2007-G000-311 - 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 - EU-CTR (2014-002167-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002167-16	2014-002167-16	A1	A1
955	Eisai Inc. (2016): E2007-G000-232 - 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 - EU-CTR (2011-001105-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001105-28	2011-001105-28	A1	A1
956	Eisai Limited (2011): E2007-G000-332 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - EU-CTR (2011-000265-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000265-12	2011-000265-12	A1	A1
957	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2019): P160949J - Efficacy of add-on PEramPanel in focal motor Status epilepticus - EU-CTR (2019-000882-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000882-19	2019-000882-19	A1	A1
958	Eisai Limited (2008): E2007-G000-228 - 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 Neuralgia (PHN). - EU-CTR (2007-005495-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005495-13	2007-005495-13	A5	A5
959	Eisai Inc. (2017): E2007-G000-304 - 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 - EU-CTR (2007-006191-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006191-11	2007-006191-11	A2	E
960	Eisai Ltd (2008): E2007-G000-306 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizure - EU-CTR (2007-006169-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006169-33	2007-006169-33	A2	E
961	Eisai Ltd (2008): E2007-G000-305 - 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 - EU-CTR (2007-006168-31). [Zugriff:	2007-006168-31	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006168-31			
962	Eisai Limited (2006): E2007-A001-207 - Dose-escalation, Parallel-group Study of E2007 (perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures (revised per Amendments 02, 03, 05, A and 06) - EU-CTR (2005-004293-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004293-24	2005-004293-24	A5	A5
963	Eisai Limited (2008): E2007-G000-227 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 Perampanel in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN) - EU-CTR (2006-006488-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006488-22	2006-006488-22	A1	A1
964	Marinus Pharmaceuticals, Inc (2015): 1042-0603 - A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Ganaxolone as Adjunctive Therapy for Adults with Drug-Resistant Partial-Onset Seizures Followed by Long-term Open-Label Treatment. - EU-CTR (2014-004363-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004363-21	2014-004363-21	A2	A2
965	Pfizer Ltd, Ramsgate Road Sandwich, UK (2006): A0081128 - A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF FLEXIBLY DOSED PREGABALIN IN THE TREATMENT OF CANCER-INDUCED BONE PAIN. - EU-CTR (2006-002486-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002486-39	2006-002486-39	A1	A1
966	Abbott GmbH & Co. KG (2011): M11-891 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study Comparing the Analgesic Efficacy and Safety of ABT-639 to Placebo in Subjects with Diabetic Neuropathic Pain - EU-CTR (2010-024359-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024359-99	2010-024359-99	A1	A1
967	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2013): A0081279 - A Randomized Double Blind Placebo Controlled Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Pregabalin (BID) in Subjects with Post-Traumatic Peripheral Neuropathic Pain - EU-CTR (2012-003304-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003304-12	2012-003304-12	A1	A1
968	Pfizer Ltd (2006): A6061021 - [S,S]-REBOXETINE ADD-ON TRIAL: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL OF [S,S]-REBOXETINE IN PATIENTS WITH POSTHERPETIC NEURALGIA (PHN) CONCOMITANTLY TREATED WITH PREGABALIN. - EU-CTR (2005-005555-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005555-17	2005-005555-17	A2	A2
969	Pfizer Global Research & Development (2004): CI-1008-100 - A 1-Year Open-Label Safety Extension Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients With Anxiety Disorders - EU-CTR (2004-000954-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL:	2004-000954-22	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000954-22			
970	Pfizer Pharma GmbH (2005): A0081007 - A Randomised Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Subjects with Neuropathic Pain Associated with Lumbo-sacral Radiculopathy - EU-CTR (2004-002948-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002948-10	2004-002948-10	A1	A1
971	Pfizer Ltd (2005): A0081004 - A double blind, randomised, placebo controlled trial of the time to onset of meaningful pain relief in subjects with post herpetic neuralgia (PHN) treated with pregabalin (150-600 mg /day flexible optimised dose or 300 mg/day fixed dose) or placebo - EU-CTR (2004-002563-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002563-24	2004-002563-24	A1	A1
972	Pfizer EspaÃ±a (2006): A0081092 - Estudio multicÃ©ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de cambio a Pregabalina en sujetos con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) que recibÃan anteriormente tratamiento con Benzodiazepina. - EU-CTR (2006-001347-66). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001347-66	2006-001347-66	A8	A8
973	Pfizer Limited (2005): A0081064 - A 9 Week, Randomized, Double-Blind, placebo-controlled, Multicenter, Study of Pregabalin (BID) in subjects with posttraumatic peripheral neuropathic pain - EU-CTR (2005-003048-78). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003048-78	2005-003048-78	A1	A1
974	Pfizer Inc 235 East 42nd Street, New York, NY10017 US (2015): A0081105 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - EU-CTR (2010-023263-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023263-18	2010-023263-18	A1	A1
975	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081124 - NEUROPATHY SYMPTOMS WITH PREGABALIN IN SUBJECTS WITH ADVANCED COLORECTAL CANCER - EU-CTR (2006-002917-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002917-11	2006-002917-11	A1	A1
976	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081101 - WITH FIBROMYALGIA - EU-CTR (2006-001840-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001840-30	2006-001840-30	A1	A1
977	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081046 - A RANDOMIZED, COMPARATIVE, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER, MONOTHERAPY, STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) AND LAMOTRIGINE (LAMICTAL) IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL SEIZURES - EU-CTR (2005-004023-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004023-19	2005-004023-19	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
978	Pfizer Ltd. (2005): A0081012 - An 8-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study of Pregabalin (300-600 mg/day) and Venlafaxine XR (75-225 mg/day) for the acute treatment of DSM-IV Generalized Anxiety Disorder in outpatients. - EU-CTR (2004-001500-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001500-13	2004-001500-13	A3	A3
979	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081100 - A 14 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PREGABALIN TWICE DAILY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA - EU-CTR (2006-000425-57). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57	2006-000425-57	A1	A1
980	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081072 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial of the Anxiolytic Efficacy of Pregabalin and Alprazolam IR in Subjects with Anxiety prior to Dental Procedure - EU-CTR (2005-003006-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003006-29	2005-003006-29	A1	A1
981	Neuro-Consil GmbH (2007): NC200602 - Efficacy and tolerability of flexible dose adjusted pregabalin as first-line add-on treatment of patients with focal seizures - EU-CTR (2006-004201-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004201-26	2006-004201-26	A7	A7
982	Gesellschaft fÃ¼r Epilepsieforschung e.V. (2005): PGB04/2005 - Effectiveness and safety of pregabalin in patients with epilepsy and anxiety disorder. - EU-CTR (2005-004074-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004074-24	2005-004074-24	A1	A1
983	INSTITUTO DE ESTUDIOS DEL SISTEMA NERVIOSO (2005): GARBO-2005-02 - A Multicenter, Randomized, Parallel groups, Double-Blind, Placebo-controlled and 12 weeks follow-up Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Pregabalin in Idiopathic Restless Legs Syndrome patients.Estudio multicÃ©ntrico, aleatorizado de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo y de doce semanas de duraciÃ³n para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de pregabalina en pacientes con sÃndrome de las piernas inquietas idiopÃ¡tico (SPI) - EU-CTR (2005-002130-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002130-35	2005-002130-35	A1	A1
984	Dept. of Anaesthesia, Medical University of Vienna (2006): Pregab1 - Does Pregabalin reduce preoperative anxiety: a placebo controlled study - EU-CTR (2006-002890-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002890-31	2006-002890-31	A1	A1
985	CharitÃ© UniversitÃ¤tsmedizin Berlin (2009): - Effectiveness and Safety of Pregabalin (Lyrica) in treatment of in-patients with ethanol withdrawal syndrom - EU-CTR (2007-004134-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004134-16	2007-004134-16	A1	A1
986	Medical University of Vienna, Department of Anaesthesia, General Critical Care and Pain Management (2019):	2017-001439-37	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	MACSevoPregabalin - sevoflurane - EU-CTR (2017-001439-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001439-37			
987	ISTITUTO GIANNINA GASLINI (2009): Studio Pregabalin - Randomized, controlled, trial, phase III, pregabalin vs placebo on postoperative morphine request after pectus escavatum surgery in children - EU-CTR (2009-011384-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011384-36	2009-011384-36	A1	A1
988	Pfizer S.A. (2008): A0081147 - â€œESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA A LARGO PLAZO DE PREGABALINA EN SUJETOS CON TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADAâ€• - EU-CTR (2007-004768-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004768-32	2007-004768-32	A8	A8
989	Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de salut MAR) (2011): PANPAIN/1 - Efficacy Of Pregabalin In The Treatment Of Pancreatic Cancer Pain. A Randomized Controlled Double-Blind, Parallel Group Study. - EU-CTR (2011-004397-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004397-28	2011-004397-28	A1	A1
990	Instituto de Investigaciones del SueÃ±o (2011): WS1798052 - Effects of pregabalin on slow wave sleep and glucose tolerance in patients with diabetic polyneuropathy. An exploratory study. - EU-CTR (2011-004371-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004371-36	2011-004371-36	A1	A1
991	Birmingham Heartlands Hospital (2009): RG_06-180 - The effect of Pregabalin on Pain progressing in Painful Diabetic Neuropathy - EU-CTR (2006-005630-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005630-21	2006-005630-21	A1	A1
992	Pfizer bv (2006): 1-1 - Pregabaline versus Placebo - EU-CTR (2006-002286-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002286-40	2006-002286-40	A1	A1
993	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2008): A0081183 - RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 6-WEEK STUDY OF PREGABALIN IN SUBJECTS WITH RESTLESS LEG SYNDROME - EU-CTR (2008-000025-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000025-19	2008-000025-19	A1	A1
994	Astellas Pharma Europe Ltd. (2012): QTZ-EC-0004 - neuropathic pain: an open-label, randomized, multicenter, noninferiority efficacy and tolerability study - EU-CTR (2011-005872-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005872-41	2011-005872-41	A1	A1
995	Department of Anesthesiology, University Hospital Erlangen (2005): 20041202 - A double-blind placebo-controlled two period crossover study of pregabalin and aprepitant in the electrical hyperalgesia model of central sensitisation in healthy volunteers - EU-CTR (2004-004953-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL:	2004-004953-24	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004953-24			
996	Pfizer Global Research & Development (2004): CI-1008-152 - A Placebo-Controlled Study of Pregabalin in Elderly Patients With Generalized Anxiety Disorder - EU-CTR (2004-000955-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000955-40	2004-000955-40	A1	A1
997	Karolinska University Hospital (2005): 123 - Pregabalin for pain reduction in Critical Limb Ischemia - EU-CTR (2005-004128-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004128-38	2005-004128-38	A1	A1
998	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2012): A9001464 - POSTHERPETIC NEURALGIA. - EU-CTR (2011-005972-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005972-41	2011-005972-41	A1	A1
999	UZLeuven (2010): globuspregabalin - A randomized controlled trial comparing pregabalin and placebo in patients with persistent globus sensation - EU-CTR (2009-017728-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017728-13	2009-017728-13	A1	A1
1000	GrÃ¼nenthal GmbH (2009): KF10004/03 - Safety and efficacy of lidocaine 5% medicated plaster in comparison with pregabalin in postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathic pain - EU-CTR (2006-003132-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003132-29	2006-003132-29	A1	A1
1001	Pfizer Inc,East 42nd street,New york, NY10017, USA (2007): A0081143 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES - EU-CTR (2007-003161-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003161-40	2007-003161-40	A3	A3
1002	Eli Lilly and Company (2009): F1J-EW-HMGQ(b) - Use of Duloxetine or Pregabalin in Monotherapy versus Combination Therapy of Both Drugs in Patients with Painful Diabetic Neuropathy â€œThe COMBO - DN (COmbination vs Monotherapy of pregaBalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy) Studyâ€• - EU-CTR (2009-010063-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010063-16	2009-010063-16	A2	A2
1003	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A0081268 - A STUDY OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH PAINFUL DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY WITH BACKGROUND TREATMENT OF NSAID FOR OTHER PAIN CONDITIONS - EU-CTR (2011-002743-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002743-10	2011-002743-10	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1004	Pfizer Limited (2005): A8881001 - A phase 2, 26 week, multicenter, randomized double blind, placebo controlled, crossover study evaluating the efficacy and safety of tolterodine, pregabalin and a tolterodine-pregabalin combination for idiopathic overactive bladder. - EU-CTR (2005-004249-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004249-33	2005-004249-33	A1	A1
1005	Pfizer Inc. (2010): A0081160 - AN OPEN-LABEL MULTICENTER EXTENSION STUDY TO DETERMINE LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF PREGABALIN (LYRICA) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES - EU-CTR (2009-016850-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016850-42	2009-016850-42	A2	A2
1006	Pfizer Inc. (2010): A0081231 - A 6-MONTH, OPEN-LABEL, SAFETY TRIAL OF PREGABALIN IN ADOLESCENT PATIENTS WITH FIBROMYALGIA - EU-CTR (2010-020300-29). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020300-29	2010-020300-29	A1	A1
1007	Pfizer Inc., East 42nd street, New York, NY10017, USA (2007): A0081157 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP MULTI-CENTER COMPARATIVE FLEXIBLE-DOSE STUDY OF PREGABALIN VERSUS LEVETIRACETAM AS ADJUNCTIVE THERAPY TO REDUCE SEIZURE FREQUENCY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES (A0081157). - EU-CTR (2007-001458-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001458-22	2007-001458-22	A3	A3
1008	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY10017 (2009): A0081107 - A 17-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC CENTRAL NEUROPATHIC PAIN AFTER SPINAL CORD INJURY - EU-CTR (2008-008339-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008339-27	2008-008339-27	A1	A1
1009	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2009): A0081186 - SUBJECTS WITH RESTLESS LEGS SYNDROME - EU-CTR (2008-005889-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005889-32	2008-005889-32	A1	A1
1010	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK (2011): A0081256 - OPEN LABEL EUROPEAN STUDY TO SUPPORT THE EARLY IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC LOW BACK PAIN IN PRIMARY CARE AND TO ASSESS THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF PREGABALIN IN THIS POPULATION - EU-CTR (2010-022955-43). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022955-43	2010-022955-43	A1	A1
1011	Department of Medical Gastroenterology (2008): 28.04.2008 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP CLINICAL AND EXPERIMENTAL PILOTSTUDY OF PREGABALIN IN PATIENTS WITH CHRONIC	2008-002671-27	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	PANCREATITIS - EU-CTR (2008-002671-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002671-27			
1012	Department of Neurology, Odense University Hospital (2009): TCAPGB - Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of the combination of imipramine and pregabalin for the treatment of painful polyneuropathy - EU-CTR (2009-013642-80). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013642-80	2009-013642-80	A1	A1
1013	Pfizer, S.A (2007): A0081171 - ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, MULTICÃ‰NTRICO, DE DETERMINACIÃ“N DE DOSIS PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE PREGABALINA EN COMPARACIÃ“N CON PLACEBO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL DOLOR POSTOPERATORIO TRAS LA REPARACIÃ“N DE UNA HERNIA INGUINAL PRIMARIA - EU-CTR (2007-003656-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003656-11	2007-003656-11	A8	A8
1014	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2005): SM3-05 - Effect of paracetamol versus paracetamol combined with pregabalin versus paracetamol combined with pregabalin and dexamethason on pain and opioid requirements in patients scheduled for a primary total hipreplacement - EU-CTR (2005-002483-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002483-28	2005-002483-28	A1	A1
1015	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2010): A0081074 - A PLACEBO-CONTROLLED, ESCALATING DOSE, MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF PREGABALIN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2010-020730-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020730-26	2010-020730-26	A1	A1
1016	University of Southampton (2012): 4 - The effects of pregabalin augmentation of antidepressant drug on neuro-cognitive functioning in patients with generalized anxiety disorder - EU-CTR (2012-001779-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001779-35	2012-001779-35	A1	A1
1017	Prof. Herta Flor, Head of the Institute of Clinical and Cognitive Neuroscience (2006): TinnEx - An Extinction Training in Tinnitus - EU-CTR (2006-002010-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002010-35	2006-002010-35	A1	A1
1018	Pfizer Inc (2010): A0081047 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES - EU-CTR (2009-016849-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016849-25	2009-016849-25	A2	A2
1019	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US (2009): A0081165 - EFFECTS OF PREGABALIN ON SLEEP MAINTENANCE IN SUBJECTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME AND SLEEP MAINTENANCE DISTURBANCE: A RANDOMIZED	2009-011014-17	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	PLACEBO-CONTROLLED 2-WAY CROSSOVER POLYSOMNOGRAPHY STUDY - EU-CTR (2009-011014-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011014-17			
1020	Queen Mary, University of London (2012): 2006neuro06 - Effects of Pregabalin on acid-induced oesophageal pain hypersensitivity in male and female healthy adult volunteers, as investigated in a single centre, placebo-controlled, double-blind, randomised, two-period, cross-over study. - EU-CTR (2006-000499-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000499-33	2006-000499-33	A1	A1
1021	Pfizer Worldwide Research and Development (2012): A0081181 - A MULTIPLE DOSE PHARMACOKINETIC OPEN-LABEL STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) IN HEALTHY LACTATING WOMEN - EU-CTR (2012-003197-57). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003197-57	2012-003197-57	A1	A1
1022	Silvia Gil Trujillo (2012): ssgt05 - after abdominal hysterectomy. - EU-CTR (2010-024538-51). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024538-51	2010-024538-51	A1	A1
1023	Aristotle University of Thessaloniki (2013): WS1702721 - Efficacy of add-on pregabalin in the treatment of Generalized Anxiety Disorder comorbid with Major Depressive Disorder: a double-blind placebo-controlled study. - EU-CTR (2012-004062-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004062-17	2012-004062-17	A1	A1
1024	Vesa Kontinen (2016): PAIKIPAIN - Targeted pain management based on patient specific risk assesment in ambulatory surgery - EU-CTR (2015-004515-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004515-20	2015-004515-20	A1	A1
1025	The Pennine Acute Hospitals NHS Trust (2009): Version1.0/Jan2009 - A Single Blind, Randomised, Cross-over Study to Compare the Efficacy of Lidocaine 5% Plasters(Versatis) versus Pregabalin (Lyrica) in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome, Type 1. - EU-CTR (2009-010557-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010557-12	2009-010557-12	A2	A2
1026	Pfizer Oy (2007): A0081103 - AN 8 WEEK, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PHASE 3 TRIAL OF PREGABALIN (150 600 MG/DAY) IN THE ADJUNCTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED ANXIETY DISORDER (GAD) WHO HAVE NOT OPTIMALLY RESPONDED TO EXISTING THERAPIES - EU-CTR (2006-006339-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006339-31	2006-006339-31	A1	A1
1027	Pfizer Inc. (2010): A0081180 - A 15 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, FLEXIBLE-DOSE, SAFETY AND EFFICACY STUDY OF PREGABALIN IN ADOLESCENTS (12-17 YEARS OLD) WITH FIBROMYALGIA - EU-CTR (2010-019521-34). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019521-34	2010-019521-34	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1028	Organisation name was not entered (2005): 199999999 - Peroraalinen pregabaliini tÃ¤hystyksen avulla tehtÃ¤vÃ¤n kohdunpoiston jÃ¤lkeisen kivunhoidon hallinnassa - EU-CTR (2005-001942-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001942-18	2005-001942-18	A8	A8
1029	University of Surrey Clinical Research Centre (2006): CRC 235 - A Double-blind, Randomised, Parallel Groups Investigation into the Effects of Pregabalin, Duloxetine and Amitriptyline on Aspects of Pain, Sleep, and Next Day Performance in Patients Suffering from Diabetic Peripheral Neuropathy - EU-CTR (2006-003656-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003656-38	2006-003656-38	A1	A1
1030	Research and Development, Barts and The London NHS Trust (2011): Reda 007583 - Prospective, double-blinded, randomised, placebo controlled trial of pre-emptive analgesia to prevent pain following sternotomy for cardiac surgery. - EU-CTR (2010-024462-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024462-21	2010-024462-21	A1	A1
1031	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A0081269 - A PHASE 3B MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED CROSS-OVER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PAINFUL DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY AND PAIN ON WALKING (PROTOCOL A0081269) - EU-CTR (2011-003266-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003266-32	2011-003266-32	A1	A1
1032	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2010): A0081075 - A 12-MONTH OPEN-LABEL EXTENSION STUDY EVALUATING THE SAFETY AND TOLERABILITY OF FLEXIBLE DOSES OF PREGABALIN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2010-020731-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020731-39	2010-020731-39	A1	A1
1033	Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet (2009): 01AneInt2009 - Perioperativ administrasjon av pregabalin ved laparoskopisk living donor nefrektomi (L-LDN) - et adjuvans til peroral analgetisk behandling - en randomisert kontrollert studie - EU-CTR (2009-015316-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015316-17	2009-015316-17	A8	A8
1034	PFIZER, SLU (2011): A0081275 - A PHASE 3B MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED, 2-WAY CROSSOVER STUDY OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF FIBROMYALGIA WITH CONCURRENT ANTIDEPRESSANT THERAPY FOR COMORBID DEPRESSION (PROTOCOL A0081275) - EU-CTR (2011-002480-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002480-19	2011-002480-19	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1035	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2014): A0081042 - A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN 1 MONTH THROUGH <4 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2013-003420-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003420-37	2013-003420-37	A1	A1
1036	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2013): A0081224 - A PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, SAFETY AND EFFICACY STUDY OF ONCE DAILY CONTROLLED RELEASE PREGABALIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTHERPETIC NEURALGIA (PROTOCOL A0081224) - EU-CTR (2009-016766-86). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016766-86	2009-016766-86	A1	A1
1037	University of Bristol (2008): P1V-ANX-CT01-07 - Evaluation of the effects of chronic treatment with venlafaxine (150 mg) and pregabalin (200 mg) on emotional indices of anxiety and panic induced by breathing carbon dioxide. - EU-CTR (2008-000971-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000971-15	2008-000971-15	A1	A1
1038	Mundipharma Research GmbH & Co. KG (2009): OXN2502 - An exploratory, randomised, double-blind, single-dummy, placebo controlled, parallel group study to demonstrate the analgesic efficacy of oxycodone/naloxone prolonged release tablets (OXN PR) in addition to pregabalin compared to pregabalin alone in opioid-naÃ¯ve subjects treated with pregabalin suffering from severe pain due to diabetic polyneuropathy - EU-CTR (2008-005815-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005815-17	2008-005815-17	A1	A1
1039	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States (2007): A0081153 - A MULTIPLE DOSE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGABALIN COMPARED TO PLACEBO IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POST-SURGICAL PAIN FROM HYSTERECTOMY - EU-CTR (2007-000084-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000084-24	2007-000084-24	A1	A1
1040	Institute of Neuroscience (IoNS), UniversitÃ© catholique de Louvain (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT3 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by electro-encephalography (EEG) - EU-CTR (2019-001204-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001204-37	2019-001204-37	A1	A1
1041	GrÃ¼nenthal GmbH (2011): KF6010/01 - Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of 7 days of treatment with GRT6010 or pregabalin in comparison to placebo in subjects	2011-002092-42	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	with peripheral neuropathic pain. - EU-CTR (2011-002092-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002092-42			
1042	St George's University of London (2012): 11.0126 - Pain management in osteoarthritis using the centrally acting analgesics duloxetine and pregabalin - EU-CTR (2011-003803-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003803-39	2011-003803-39	A1	A1
1043	Pfizer Inc (2009): A0081096 - PROSPECTIVE RANDOMIZED 12-WEEK CONTROLLED STUDY OF VISUAL FIELD CHANGE IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES RECEIVING PREGABALIN OR PLACEBO - EU-CTR (2009-014269-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014269-25	2009-014269-25	A4	A4
1044	ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE (2008): SP001033 - A RANDOMIZED, OPEN COMPARISON BETWEEN PREGABALIN/TRANSDERMAL BUPRENORPHINE AND PREGABALIN/DICLOFENAC IN CHRONIC NEUROPATHIC PAIN PATIENTS - EU-CTR (2008-002131-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002131-32	2008-002131-32	A1	A1
1045	Ilkka Helenius (2015): 05012015 - EFFECT OF PREGABALIN ON IMMEDIATE POSTOPERATIVE AND LONGTERM PAIN AND SPINAL MONITORING IN CHILDREN UNDERGOING INSTRUMENTED SPINAL SURGERY. A placebo-controlled randomized clinical trial - EU-CTR (2015-000072-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000072-99	2015-000072-99	A1	A1
1046	University of Edinburgh (2007): 2007-1805 - Pregabalin Bone Trial. A double-blind randomised controlled trial of pregabalin versus placebo in conjunction with palliative radiotherapy for malignant bone pain. - EU-CTR (2007-001621-94). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001621-94	2007-001621-94	A1	A1
1047	Daiichi Sankyo Development Ltd (2014): DS5565-A-E309 - DS-5565 in Subjects with Pain Associated with Fibromyalgia - EU-CTR (2013-005161-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005161-40	2013-005161-40	A1	A1
1048	Eija Kalso (2006): PREGABACATPAIN - Ahdistuksen vaikutukset neuropaattisessa kivussa ja pregabaliinin ahdistusta moduloiva vaikutus funktionaalisella magneettikuvauksella (fMRI) tutkittuna - EU-CTR (2006-004464-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004464-31	2006-004464-31	A8	A8
1049	Anaesthesiology Department. Universitary Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. (2010): ANESBURN_1017 - Ensayo clÃnico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto de los gabapentinoides sobre el dolor agudo postoperatorio en pacientes quemados - EU-CTR (2007-006182-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006182-32	2007-006182-32	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1050	Daiichi Sankyo, Inc. (2014): DS5565-A-E310 - DS-5565 in Subjects with Pain Associated with Fibromyalgia - EU-CTR (2013-005162-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005162-20	2013-005162-20	A1	A1
1051	University of Turku (2009): DuloTram_1.0 - Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of concomitant administration of tramadol with duloxetine or pregabalin: a randomized controlled flexible-dose study in patients with neuropathic pain - EU-CTR (2009-013061-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013061-26	2009-013061-26	A1	A1
1052	Janssen Cilag International NV (2009): CARISNPP2003 - Neuropathy Followed by a Blinded Extension Phase - EU-CTR (2008-008753-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008753-33	2008-008753-33	A1	A1
1053	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT4 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by functional magnetic resonance imaging (FMRI) of the brain - EU-CTR (2019-000908-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000908-15	2019-000908-15	A1	A1
1054	Daiichi Sankyo Development Ltd (2014): DS5565-A-E311 - DS-5565 in Subjects with Pain Associated with Fibromyalgia - EU-CTR (2013-005163-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005163-10	2013-005163-10	A1	A1
1055	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT1 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by Peripheral Nerve Excitability Testing (NET) - EU-CTR (2019-000942-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000942-36	2019-000942-36	A1	A1
1056	UMBERTO I - POLICLINICO DI ROMA (2020): IMI2-PainCare-BioPain-RCT2 - A randomized, double blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by non-invasive neurophysiological measurements of human spinal cord and brainstem activity. - EU-CTR (2019-000755-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000755-14	2019-000755-14	A1	A1
1057	Ghent University Hospital (2019): AGO/2019/001 - Comparison of pain and comfort in patients following cardiac surgery: opioid-morphine managed vs multimodal pain-management. - EU-CTR (2019-000515-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000515-84	2019-000515-84	A1	A1
1058	GrÃ¼nenthal GmbH (2010): KF5503/58 - Evaluation of the effectiveness, safety, and tolerability of tapentadol PR versus a combination of tapentadol PR and pregabalin in subjects with severe chronic low back pain with a neuropathic pain component - EU-CTR (2010-019998-14).	2010-019998-14	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019998-14			
1059	Aalborg University Hospital, Aalborg Psychiatric Hospital, Centre for Psychosisresearch (2011): 2010-024488-42-PACS - - A Double-blinded Randomized Placebo Controlled Trial - EU-CTR (2010-024488-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024488-42	2010-024488-42	A1	A1
1060	GrÃ¼nenthal GmbH (2013): KF6005/08 - Efficacy, safety and tolerability of multiple doses of oral cebranopadol in subjects with moderate to severe chronic pain due to diabetic peripheral neuropathy - EU-CTR (2013-000473-68). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000473-68	2013-000473-68	A1	A1
1061	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2014): A0081106 - A 12-MONTH OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS 1 MONTH TO 16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES AND PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS 5 TO 65 YEARS OF AGE WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - EU-CTR (2011-001412-65). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001412-65	2011-001412-65	A1	A1
1062	Associazione Progetto Oncologia UMAN.A (2008): NEUROPAIN01 - Randomized phase II trial evaluating the activity and the tolerability of fixed dose of oxycodone and increasing dose of pregabalin versus increasing dose of oxycodone and fixed dose of pregabalin - EU-CTR (2007-005222-69). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005222-69	2007-005222-69	A2	A2
1063	Julian Taylor (2011): HNP-02-2011 - Evaluation of the efficacy of Pregabalin for the treatment of evoked and non-evoked neuropathic pain at the level of the spinal cord injury during the early and late sub-acute phase of the spinal cord injury. - EU-CTR (2011-000915-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000915-14	2011-000915-14	A1	A1
1064	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A0081041 - A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN 4 -16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - EU-CTR (2010-020852-79). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020852-79	2010-020852-79	A1	A1
1065	Organisation name was not entered (2008): Pre65 - VÃ¤hentÃ¤Ã¤kÃ¶ pregabaliini opioidikipulÃ¤Ã¤kityksen tarvetta ja kroonisen kivun esiintyvyyttÃ¤ alle 65-vuotiailla potilailla sydÃ¤nleikkauksen jÃ¤lkeen? - EU-CTR (2008-002650-38). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002650-38	2008-002650-38	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1066	BG-Kliniken Bergmannsheil, Dept. of Pain Management (2006): 4478944789 - Effects of Pregabalin on mechanical hyperalgesia - EPOM - EU-CTR (2005-000411-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000411-10	2005-000411-10	A1	A1
1067	Kirurgisen sairaalan munuaisensiirtoihin liittyvÃ¤n kivun hoidon tutkimusryhmÃ¤ (2009): Kirkipu 09-1 - Pregabaliinin vaikutus leikkauskipuun ja toipumiseen munuaisensiirtopotilailla - EU-CTR (2009-016088-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016088-13	2009-016088-13	A8	A8
1068	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA (2011): A0081194 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN CONTROLLED RELEASE FORMULATION AS ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULTS WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - PROTOCOL A0081194 - EU-CTR (2010-019035-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019035-35	2010-019035-35	A2	E
1069	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2008): SM1-04 - Effect of paracetamol versus paracetamol combined with pregabalin versus paracetamol combined with pregabalin and dexamethason on pain and opioid requirements in patients scheduled for abdominal hystrectomy. - EU-CTR (2004-005271-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005271-42	2004-005271-42	A1	A1
1070	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2005): SM4-05 - Effect of paracetamol versus paracetamol combined with pregabalin versus paracetamol combined with pregabalin and dexamethason on pain and opiod requirements in patient sheduled for tonsilectomie - EU-CTR (2005-003115-74). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003115-74	2005-003115-74	A2	A2
1071	Pharmaleads SA (2014): PL37-C03-2013 - A 4 week phase 2a, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled add-on study into safety, tolerability and efficacy of 200 mg t.i.d. of PL37 in patients with peripheral neuropathic pain of diabetic origin treated with pregabalin or gabapentin. - EU-CTR (2013-004876-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004876-37	2013-004876-37	A1	A1
1072	Krka, d.d., Novo Mesto (2019): KCT11/2017â€“BLOSSOM - Efficacy of pregabalin and duloxetine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN): the effect of pain on cognitive function, sleep and quality of life (BLOSSOM) - EU-CTR (2017-004341-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004341-24	2017-004341-24	A1	A1
1073	Anne Pesonen (2007): Anne Pesonen - VÃ¤hentÃ¤Ã¤kÃ¶ pregabaliini opioidikipulÃ¤Ã¤kityksen tarvetta, postoperatiivista sekavuutta ja kroonisen kivun esiintyvyyttÃ¤ sydÃ¤nleikkauksen jÃ¤lkeen iÃ¤kkÃ¤illÃ¤ potilailla? - EU-CTR (2007-005026-76). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005026-76	2007-005026-76	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1074	Bayer AG (2020): 20887 - A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, multicenter combined Phase 2a/2b study to assess the efficacy and safety of BAY 1817080 in patients with diabetic neuropathic pain - EU-CTR (2020-002066-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002066-14	2020-002066-14	A1	A1
1075	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2008): PXN110527 - Study PXN110527: The investigation of the efficacy and pharmacokinetics of XP13512 in subjects with neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia (PHN) who have had an inadequate response to gabapentin treatment. - EU-CTR (2008-004933-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004933-99	2008-004933-99	A1	A1
1076	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
1077	Instituto de InvestigaciÃ³n del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2008): 2007PRETREMOR - EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LA PREGABALINA EN EL TEMBLOR ESENCIAL: ENSAYO CLÃ• NICO CRUZADO, RANDOMIZADO A DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO - EU-CTR (2007-007697-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007697-39	2007-007697-39	A8	A8
1078	Afdeling heelkunde, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud (2009): 7UMCNHE7368463 - Een gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische parallelle groep studie van pregabaline in patiÃ«nten met chronische pancreatitis - EU-CTR (2009-010266-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010266-28	2009-010266-28	A8	A8
1079	Leiden University Medical Center (2015): ANST2015_1 - Shifting pain modulation towards anti-nociceptivity: Mechanism-specific pharmacological prevention of post sternotomy pain: the MASTER study - EU-CTR (2014-005701-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005701-20	2014-005701-20	A1	A1
1080	Aegera Therapeutics Inc. (2009): AEG33773-201 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of AEG33773 versus Placebo in Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - EU-CTR (2009-011254-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011254-18	2009-011254-18	A1	A1
1081	The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery NHS Trust (2009): 2009-001 - An open study to compare the efficacy of immunoglobulin administered subcutaneoulsy (SCIG) with current best practice in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) - EU-CTR (2009-015242-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015242-30	2009-015242-30	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1082	University Medical Center Utrecht (2015): 43510 - Corticosteroids or clobazam for ESES syndrome: a European, multicenter, randomized, controlled clinical trial - EU-CTR (2013-000531-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000531-27	2013-000531-27	A1	A1
1083	Greater Glasgow Health Board/University of Glasgow (2008): KPS 2008-01 - A randomised, double-blind controlled trial of ketamine versus placebo in conjunction with best pain management in neuropathic pain in cancer patients - EU-CTR (2007-002080-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002080-27	2007-002080-27	A1	A1
1084	Relevare Pharmaceuticals, Ltd. (2011): CNSB015CP01 - A Phase IIb/III, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of Flupirtine as Adjunct to Opioids When Administered to Cancer Subjects Who Are Experiencing Pain With Neuropathic Features - EU-CTR (2011-001202-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001202-99	2011-001202-99	A1	A1
1085	Neurofix S.L. (2019): NFX88-2A-2018 - NFX88 on neuropathic pain in patients with spinal cord injury. - EU-CTR (2018-004792-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004792-13	2018-004792-13	A1	A1
1086	Centro Hospitalar de SÃ£o JoÃ£o, EPE (2014): ProBaBle - Treatment of Bladder Pain Syndrome with Onabotulinum toxin A - EU-CTR (2014-001013-81). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001013-81	2014-001013-81	A1	A1
1087	Walton Centre NHS Foundation Trust (2015): PS017-15 - Mycophenolate Treatment for Longstanding Complex Regional Pain Syndrome (MYPS I) - EU-CTR (2015-000263-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000263-14	2015-000263-14	A1	A1
1088	Danish Pain Research Center (2007): Dulo2006 - Pain, anxiety and depression in neuropathic and non-neuropathic pain: Effect of monoamine modulation. - EU-CTR (2006-005506-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005506-32	2006-005506-32	A1	A1
1089	Novartis Pharma Services AG (2005): CSAB378A2201 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of SAB378 (15 mg t.i.d.) administered orally for 4 weeks to patients with postherpetic neuralgia - EU-CTR (2004-003913-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003913-18	2004-003913-18	A1	A1
1090	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1091	Walton Centre NHS Foundation Trust (2012): LIPS - A multi-centre (UK) double-blind randomised parallel group placebo controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) 0.5g/kg plus standard treatment, versus matched placebo plus standard treatment in patients with longstanding Complex Regional Pain Syndrome. - EU-CTR (2012-000058-73). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000058-73	2012-000058-73	A2	A2
1092	Janssen Cilag International, NV (2009): 42160443NPP2001 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-42160443 in Subjects With Postherpetic Neuralgia and Post-Traumatic Neuralgia, Followed by a Double Blind Safety Extension and an Open-Label Safety Extension - EU-CTR (2008-007478-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007478-39	2008-007478-39	A1	A1
1093	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2016): 402-C-1504 - A STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BARDOXOLONE METHYL IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASE-ASSOCIATED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION - EU-CTR (2016-000196-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000196-24	2016-000196-24	A1	A1
1094	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
1095	Novartis Pharma GmbH (2018): CAMG334ADE01 - Randomized, double-blind, multicenter head-to-head study of erenumab against topiramate - migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES) - EU-CTR (2018-000943-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000943-15	2018-000943-15	A1	A1
1096	Janssen Cilag International NV (2005): TOPMAT-MIG-3006 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for the Prophylaxis of Migraine in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age. Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de topiramato en la profilaxis de la migraÃ±a en poblaciÃ³n pediÃ¡trica de 12 a 17 aÃ±os de edad - EU-CTR (2005-001234-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001234-32	2005-001234-32	A1	A1
1097	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. (2015): CAPSS-311 - TOPAMAX (Topiramate) Initiated as Monotherapy in Epilepsy (TIME): A Multicenter, Outpatient, Open-Label, Study to Evaluate the Dosing, Effectiveness and Safety of TOPAMAX as Monotherapy in the Treatment of Epilepsy in Clinical	2015-001223-23	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Practice - EU-CTR (2015-001223-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001223-23			
1098	Eisai Korea Inc. (2017): E2090-S082-403 - A Multicenter Comparative Trial of Zonisamide and Topiramate as Monotherapy in Epilepsy Patients: Safety for cognitive function - EU-CTR (2016-004955-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004955-64	2016-004955-64	A2	A2
1099	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. (2015): CAPSS-272 - A double-blind trial comparing the efficacy, tolerability and safety of monotherapy topiramate versus phenytoin in subjects with seizures indicative of new onset epilepsy - EU-CTR (2015-001222-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001222-42	2015-001222-42	A2	A2
1100	Top institute of Pharmaceutical Research (2008): p08- - The effect of short term Topiramate treatment on insulin secretion, glucose- and lipid metabolism in obese women - EU-CTR (2006-004373-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004373-10	2006-004373-10	A1	A1
1101	Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (2013): 1645-CI-058 - Multicenter, randomized, blinded clinical study comparing early use of total body moderate hypothermia plus topiramate or placebo in asphyxiated newborn infants evolving to moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy - EU-CTR (2011-005696-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005696-17	2011-005696-17	A1	A1
1102	Inserm (2009): C08-01 - Etude en neuropsychologie, imagerie fonctionnelle et pharmacologie des effets cognitifs chez l'enfant Ã©pileptique traitÃ© par le topiramate ou le clobazam - EU-CTR (2008-004402-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004402-13	2008-004402-13	A8	A8
1103	Janssen-Cilag International N.V. (2015): TOPMATEPY4067 - A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Flexible-Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of Topiramate as Monotherapy Compared with Levetiracetam as Monotherapy in Pediatric Subjects with New or Recent-Onset Epilepsy - EU-CTR (2012-001552-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001552-19	2012-001552-19	A1	A1
1104	Janssen-Cilag International N.V. (2005): TOPMAT-PEP-3001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Fixed Dose-Ranging Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Topiramate Oral Liquid and Sprinkle Formulations as an Adjunct to Concurrent Anticonvulsant Therapy for Infants (1-23 Months of Age, Inclusive) With Refractory Partial-Onset Seizures, With Open-Label Extension - EU-CTR (2005-001338-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001338-33	2005-001338-33	A5	A5
1105	Merck & Co., Inc. (2009): 0462-085 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rizatriptan 10 mg ODT for the Treatment of Acute Migraine in Patients	2008-008283-26	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	on Topiramate for Migraine Prophylaxis - EU-CTR (2008-008283-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008283-26			
1106	UCB Korea Co.,Ltd. (2015): N01353 - A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center, Comparative, Phase IV Trial of Levetiracetam (LEV) Versus Topiramate (TPM) as Adjunctive Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - EU-CTR (2014-004402-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004402-15	2014-004402-15	A5	A5
1107	Novartis Pharma AG (2019): CAMG334A2401 - A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients - EU-CTR (2018-001228-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001228-20	2018-001228-20	A1	A1
1108	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (2007): CARISEPY3007- Amendment INT-2/GBR-1 - 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 - EU-CTR (2007-002929-78). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002929-78	2007-002929-78	A3	A3
1109	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2011): P100116 - Etude randomisÃ©e en double aveugle de lâ€™efficacitÃ© du topiramate sur les symptÃ´mes dâ€™irritabilitÃ© - impulsivitÃ©, dâ€™hyperphagie et dâ€™automutilation dans une population de patients atteints du Syndrome de Prader Willi sur 8 semaines. - EU-CTR (2011-003432-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003432-32	2011-003432-32	A8	A8
1110	Salford Royal NHS Foundation Trust (2007): 2007 Neuro 12 - Antidyskinetic Properties of Topiramate: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients with Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesias - EU-CTR (2007-002467-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002467-27	2007-002467-27	A1	A1
1111	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - EU-CTR (2013-002195-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	2013-002195-40	A1	A1
1112	AZIENDA OSPEDALIERA MEYER (2010): 68/2009 - PHARMACOLOGY STUDY FOR EFFICACY OF TOPIRAMATE ASSOCIATED WITH HYPOTHERIMIA TREATMENT IN NEWBORNS WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATY: A PILOT STUDY - EU-CTR (2010-018627-25). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018627-25	2010-018627-25	A1	A1
1113	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2014): P091122 - Topiramate et obÃ©sitÃ©	2011-006193-36	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	sÃ©vÃ¨re de l'enfant et de l'adolescent - EU-CTR (2011-006193-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006193-36			
1114	liverpool university (2005): N/A - Pharmacogenetics of GABAergic mechanisms of benefit and harm in epilepsy: : A prospective cohort study to determine the enviromental and genetic factors associated with response to clobazam. - EU-CTR (2004-003945-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003945-41	2004-003945-41	A1	A1
1115	VIVUS, Inc. (2013): OB-401 - A Qsymiaâ„¢ CardiovascuLAr morbIdity and Mortality (AQCLAIM) Study in Subjects with Documented Cardiovascular Disease - EU-CTR (2012-003946-34). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003946-34	2012-003946-34	A8	A8
1116	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - EU-CTR (2012-001017-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001017-16	2012-001017-16	A3	A3
1117	Allergan Limited (2020): 3101-304-002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE) - EU-CTR (2019-003448-58). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003448-58	2019-003448-58	A1	A1
1118	Upsher-Smith Laboratories, Inc. (2010): P09-005 - Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of USL255 as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial-Onset Seizures who had Participated in P09-004, a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placeboâ€“Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study - EU-CTR (2009-017904-95). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017904-95	2009-017904-95	A5	A5
1119	Upsher-Smith Laboratories, Inc. (2010): P09-004 - A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placeboâ€“Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of USL255 as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial-Onset Seizures - EU-CTR (2009-016996-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016996-31	2009-016996-31	A2	E
1120	ZonMw (2010): 2009/001 - New pharmacotherapeutic treatment options for crack-cocaine dependent people in the Netherlands. - EU-CTR (2009-010584-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010584-16	2009-010584-16	A1	A1
1121	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1122	Novartis Pharma GmbH (2019): CAMG334ADE03 - Assessment of Prolonged safety and tOLerability of erenumab in migraine patients in a Long-term OpeN-label study (APOLLON) - EU-CTR (2019-002201-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002201-22	2019-002201-22	A1	A1
1123	ISTITUTO C. MONDINO (2007): EPICURE SUB05T02 - A MULTICENTRE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING TOPIRAMATE, STIRIPENTOL AND CLOBAZAM AS ADJUNCTIVE THERAPY TO VALPROATE AND CLOBAZAM IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH DRAVET'S SYNDROME (SMEI) NOT ADEQUATELY CONTROLLED WITH CLOBAZAM AND VALPROATE, AND AUXILIARY PHARMACOGENETIC STUDY - EU-CTR (2007-003702-95). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003702-95	2007-003702-95	A1	A1
1124	Inserm-ISP Pole Recherches cliniques et thÃ©rapeutiques (2012): EPICURESUB05T02 - A MULTICENTRE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING TOPIRAMATE, STIRIPENTOL AND CLOBAZAM AT THE MAXIMAL TOLERATED DOSAGE, AS ADJUNCTIVE THERAPY TO VALPROATE AND CLOBAZAM IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH DRAVET`S SYNDROME (SMEI), AND AUXILIARY PHARMACOGENETIC STUDY - EU-CTR (2007-002198-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002198-30	2007-002198-30	A1	A1
1125	Eli Lilly and Company (2019): I5Q-MC-CGAW - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study - EU-CTR (2018-000600-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42	2018-000600-42	A2	A2
1126	Novartis Pharma Services AG (2016): CAMG334A2301 - A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) - EU-CTR (2016-002211-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18	2016-002211-18	A1	A1
1127	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2
1128	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): TV48125-CNS-30058 - A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety and Efficacy of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache - EU-CTR (2016-003172-43). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003172-43	2016-003172-43	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1129	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): TV48125-CNS-30050 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Comparing the Efficacy and Safety of 2 Dose Regimens of Subcutaneous Administration of TEV-48125 Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine - EU-CTR (2015-004598-34). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004598-34	2015-004598-34	A1	A1
1130	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): GO40782(RXDX-101-02) - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRANGEMENTS - EU-CTR (2015-003385-84). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84	2015-003385-84	A1	A1
1131	Janssen-Cilag International NV (2005): 333369-EPY-2003 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of RWJ-333369 as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures - EU-CTR (2004-002069-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002069-19	2004-002069-19	A2	A2
1132	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
1133	Psychiatric Research Unit (2017): EKFADHTC01032017 - Cognition and weight gain during antidepressant treatment. - EU-CTR (2017-004030-28). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004030-28	2017-004030-28	A1	A1
1134	GW Research Ltd. (2016): GWEP1447 - A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled pharmacokinetic trial in two parallel groups to investigate possible drug- drug interactions between stiripentol or valproate and GWP42003-P in patients with epilepsy. - EU-CTR (2015-002939-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002939-18	2015-002939-18	A3	A3
1135	Novartis Pharma AG (2004): CLIC477D2303 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of licarbazepine 750-2500 mg/d combined with lithium or valproate in the treatment of manic episodes of bipolar I disorder over 6 weeks - EU-CTR (2004-000114-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000114-40	2004-000114-40	A1	A1
1136	European Lung Cancer Working Party (2006): 01062 - A phase II study assessing the activity of valproate acid plus doxorubicin in refractory or recurrent malignant mesothelioma. - EU-CTR (2006-001443-63). [Zugriff:	2006-001443-63	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001443-63			
1137	BIOCODEX (2007): STIPOP - STP167 - Population pharmacokinetic study in Dravet's syndrome patients treated with stiripentol, valproate and clobazam. Open pharmacokinetic multicenter study. - EU-CTR (2007-001784-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001784-30	2007-001784-30	A1	A1
1138	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): CN138-134 - Efficacy of Aripiprazole in Combination with Valproate or Lithium in the Treatment of Mania in Patients with Bipolar I Disorder Partially Nonresponsive to Valproate or Lithium Monotherapy - EU-CTR (2004-000202-49). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000202-49	2004-000202-49	A1	A1
1139	University of Birmingham (2018): RG_16_211 - A pivotal, international, randomised, double-blind, efficacy and safety trial of sodium valporate in paediatric and adult patients with Wolfram Syndrome - EU-CTR (2017-001215-37). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001215-37	2017-001215-37	A1	A1
1140	Bristol Myers Squibb International Corporation (2008): CN138-502 - Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole Therapy in the Treatment of Mania in Bipolar I Disorder Patients Treated with Valproate or Lithium and in Need of Further Clinical Improvement. - EU-CTR (2007-005959-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005959-42	2007-005959-42	A1	A1
1141	AstraZeneca A/S (2005): D1449L00010 - Acutely Manic Patients Insufficiently Responding After 2 Weeks Continued Quetiapine Monotherapy: Continued Quetiapine Versus Sodium Valproate Add-on. - EU-CTR (2005-000211-99). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000211-99	2005-000211-99	A1	A1
1142	Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (2020): 71534 - Efficacy and safety of hydralazine in combination with valproate to treat hypocretin deficiency in recent onset narcolepsy: a pilot study - EU-CTR (2019-003671-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003671-19	2019-003671-19	A1	A1
1143	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CN138-189 - Efficacy of Aripiprazole in Combination with Lithium or Valproate in the Long Term Treatment of Mania in Patients with Bipolar I Disorder Partially Nonresponsive to Lithium or Valproate Monotherapy - EU-CTR (2005-001233-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001233-16	2005-001233-16	A1	A1
1144	UCB Pharma S.A. (2005): N01175 - A therapeutic confirmatory, open-label, multi-center, randomized 2 parallel groups, community-based trial studying the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral tablets 250-500 mg b.i.d.) compared to sodium valproate (1000 to 2000 mg/day oral ER tablets 300-500 mg b.i.d.) and carbamazepine (600 to 1600 mg/day oral CR tablets 200-400 mg b.i.d.) as monotherapy in subjects with newly	2004-001339-41	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	diagnosed epilepsy. - EU-CTR (2004-001339-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001339-41			
1145	Intra-Cellular Therapies, Inc. (ITI) (2018): ITI-007-402 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of ITI-007 Adjunctive to Lithium or Valproate in the Treatment of Patients with Major Depressive Episodes Associated with Bipolar I or Bipolar II Disorder (Bipolar Depression) - EU-CTR (2018-002749-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002749-12	2018-002749-12	A1	A1
1146	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA (2008): FARM6TT8SP - Sodium Valproate in the treatment of medication overuse headache: a controlled randomized clinical trial. - EU-CTR (2007-006773-92). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006773-92	2007-006773-92	A1	A1
1147	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-406 - A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - EU-CTR (2007-005313-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005313-19	2007-005313-19	A3	A3
1148	UZ Leuven (2008): NA - Simultaneous administration of lorazepam and levetiracetam in non-convulsive status epilepticus, followed by IV valproate: a prospective, randomized, placebo-controled, double-blind pilot trial. - EU-CTR (2008-001098-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001098-13	2008-001098-13	A1	A1
1149	John Vissing (2014): 2014-650 - A phase 2a study to explore treatment with Sodium Valproate in adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV) - EU-CTR (2014-001637-88). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001637-88	2014-001637-88	A1	A1
1150	Neuro-Consil GmbH (2006): NC200601 - Comparison of efficacy and tolerability of rapid intravenous infusion of levetiracetam and sodium valproat. - EU-CTR (2006-000869-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000869-11	2006-000869-11	A2	A2
1151	Janssen-Cilag International N.V. (2006): R076477BIM3003 - Disorder - EU-CTR (2005-005345-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005345-19	2005-005345-19	A1	A1
1152	The University of Liverpool (2018): UoL001289 - Epithelial Dysplasia - EU-CTR (2018-000197-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000197-30	2018-000197-30	A1	A1
1153	NV Organon (2005): A7501008 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Continuing Lithium or ValproicAcid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode - EU-CTR (2004-003927-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003927-11	2004-003927-11	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1154	Institut Jules Bordet (2008): 01081 - A phase II study of doxorubicin, cyclophosphamide and vindesine with valproic acid in patients with refractory or relapsing small cell lung cancer after platinum derivatives and etoposide. - EU-CTR (2008-004278-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004278-41	2008-004278-41	A1	A1
1155	Erasmus University Medical Center (2019): EMC-NET1 - Improving Treatment Options for Somatostatin Type 2 Receptor Negative Neuroendocrine Tumor Patients - EU-CTR (2018-004091-35). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004091-35	2018-004091-35	A1	A1
1156	GW Research Ltd. (2016): GWEP1447 - A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled pharmacokinetic trial in two parallel groups to investigate possible drug- drug interactions between stiripentol or valproate and GWP42003-P in patients with epilepsy. - EU-CTR (2015-002939-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002939-18	2015-002939-18	A3	A3
1157	University of Leicester (2018): 0667 - A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF PRE-SURGERY SODIUM VALPROATE, FOR THE PREVENTION OF ORGAN INJURY IN CARDIAC SURGERY: Val-CARD - EU-CTR (2018-002076-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002076-41	2018-002076-41	A1	A1
1158	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
1159	Birthe Pedersen (2005): SEEG 0001 - An explorative use open-label, multi-center, randomized trial studying the safety and efficacy of levetiracetam (500 mg/day to 3000 mg/day) and valproate (600 mg/day to 3000 mg/day) as monotherapy in newly diagnosed patients over the age of 65 years. - EU-CTR (2004-004053-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004053-26	2004-004053-26	A1	A1
1160	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2009): PQ2 - Paroxetine or Quetiapine in Addition to Mood Stabilizers in Bipolar Depression - EU-CTR (2009-011253-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011253-40	2009-011253-40	A1	A1
1161	N V Organon (2005): A7501009 Amendment 1 - A Phase 3, Placebo-Controlled, Double-Blinded Continuation Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Completing Trial A7501008 and Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode. - EU-CTR (2005-001472-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001472-12	2005-001472-12	A1	A1
1162	University College London, (2014): 11/0090 - A Phase II pilot study to explore treatment with Sodium Valproate in Adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV) - EU-CTR (2012-002933-12). [Zugriff:	2012-002933-12	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002933-12			
1163	CENTRE LEON BERARD (2014): ET13-002 - SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma - EU-CTR (2013-002766-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39	2013-002766-39	A1	A1
1164	UNIVERSITY OF OXFORD (2007): BALANCE Trial - Bipolar Affective disorder: Lithium/ANti-Convulsant Evaluation - EU-CTR (2004-001981-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001981-41	2004-001981-41	A1	A1
1165	VÃ¤stra GÃ¶talandsregionen (2009): VPA-study - Effects of valproic acid on fibrinolysis in man - EU-CTR (2009-011723-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011723-31	2009-011723-31	A1	A1
1166	liverpool university (2005): N/A - Pharmacogenetics of GABAergic mechanisms of benefit and harm in epilepsy: : A prospective cohort study to determine the enviromental and genetic factors associated with response to clobazam. - EU-CTR (2004-003945-41). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003945-41	2004-003945-41	A1	A1
1167	The Walton Centre NHS Foundation Trust (2012): UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - EU-CTR (2012-001884-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001884-64	2012-001884-64	A1	A1
1168	University of Birmingham (2006): RG_05-004 - Phase II Study of the Tolerability and Efficacy of the Histone Deacetylase Inhibitor Sodium Valproate given in Conjunction with 5-azacytidine and ATRA (all trans retinoic acid) in Patients with Acute Myeloid Leukaemia. - EU-CTR (2005-000550-75). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000550-75	2005-000550-75	A1	A1
1169	GW Research Ltd. (2020): GWAP19030 - A Randomized, Double-blind, Parallel-group Trial to Investigate the Safety and Efficacy of GWP42003-P Versus Placebo as Adjunctive Therapy in Participants with Schizophrenia Experiencing Inadequate Response to Ongoing Antipsychotic Treatment - EU-CTR (2019-003369-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003369-16	2019-003369-16	A1	A1
1170	ISTITUTO C. MONDINO (2007): EPICURE SUB05T02 - A MULTICENTRE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING TOPIRAMATE, STIRIPENTOL AND CLOBAZAM AS ADJUNCTIVE THERAPY TO VALPROATE AND CLOBAZAM IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH DRAVET'S SYNDROME (SMEI) NOT ADEQUATELY CONTROLLED WITH CLOBAZAM AND VALPROATE, AND AUXILIARY PHARMACOGENETIC STUDY - EU-CTR (2007-003702-95). [Zugriff: 08.04.2021]. URL:	2007-003702-95	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003702-95			
1171	Breno Moreno de Gusmao (2011): SMD-Txago2010 - Estudio clÃnico fase II para tratamiento de los SÃndromes MielodisplÃ¡sicos comparativo entre hidralazina/Ac.valproico y tratamiento de soporte en pacientes no candidatos, refractarios y/o intolerante a quimioterapia intensiva. - EU-CTR (2011-001143-70). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001143-70	2011-001143-70	A1	A1
1172	Servicio de NeurologÃa. Hospital Universitari de Bellvitge. (2009): NEU-2009-01 - Estatus epilÃ©pticos refractarios: utilidad de la monitorizaciÃ³n de niveles plasmÃ¡ticos. - EU-CTR (2009-013796-22). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013796-22	2009-013796-22	A8	A8
1173	Novartis Pharma Services AG (2008): CBGG492A2202 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, two-arm parallel-group study of BGG492 as monotherapy in individuals with refractory partial seizures undergoing inpatient evaluation for epilepsy surgery - EU-CTR (2008-005065-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005065-64	2008-005065-64	A2	A2
1174	University of British Columbia (2019): ELICE-BD-O1 - A 6-Week Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Lurasidone Adjunctive Therapy in Improving Cognitive Functioning in Euthymic Bipolar Disorder Patients (ELICE-BD) - EU-CTR (2019-002213-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002213-19	2019-002213-19	A2	A2
1175	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - EU-CTR (2012-001017-16). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001017-16	2012-001017-16	A3	A3
1176	GlaxoSmithKline K.K. (2017): 200776 - Valproate dose reduction and its clinical evaluation by introducing lamotrigine in Japanese women with epilepsy â€“ single arm, multicenter, and open-label study - EU-CTR (2017-001515-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001515-36	2017-001515-36	A5	A5
1177	University of Utah (2009): CarniValI (Uni-Koeln-1107) - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - EU-CTR (2008-003915-11). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003915-11	2008-003915-11	A1	A1
1178	Eli Lilly and Company (2004): F1D-MC-HGKQ(b) - Olanzapine Versus Divalproex and Placebo in the Treatment of Mild to Moderate Mania Associated with Bipolar I disorder. - EU-CTR (2004-001482-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001482-17	2004-001482-17	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1179	UNIVERSITY OF SASSARI (2013): J81J1100168007 - BIPOLAR-I DISORDER PATIENTS RESISTANT TO TREATMENT WITH LITHIUM AND/OR OTHER MOOD-STABILIZERS - EU-CTR (2013-002055-15). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002055-15	2013-002055-15	A1	A1
1180	Centre Hospitalier Universiatire de Lille (2009): 2008_36 - Etude de phase II Ã©valuant une chimiothÃ©rapie combinant doxorubicine, cyclophosphamide, vindÃ©sine et acide valproÃ¯que dans les cancers bronchiques Ã petites cellules rÃ©fractaires ou rÃ©cidivant aprÃ¨s une chimiothÃ©rapie comportant des dÃ©rivÃ©s du platine et de lâ€™Ã©toposide. - EU-CTR (2009-015105-39). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015105-39	2009-015105-39	A8	A8
1181	Inserm-ISP Pole Recherches cliniques et thÃ©rapeutiques (2012): EPICURESUB05T02 - A MULTICENTRE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING TOPIRAMATE, STIRIPENTOL AND CLOBAZAM AT THE MAXIMAL TOLERATED DOSAGE, AS ADJUNCTIVE THERAPY TO VALPROATE AND CLOBAZAM IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH DRAVET`S SYNDROME (SMEI), AND AUXILIARY PHARMACOGENETIC STUDY - EU-CTR (2007-002198-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002198-30	2007-002198-30	A1	A1
1182	Eli Lilly and Company (2019): I5Q-MC-CGAW - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study - EU-CTR (2018-000600-42). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000600-42	2018-000600-42	A2	A2
1183	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - EU-CTR (2013-002195-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	2013-002195-40	A1	A1
1184	Novartis Pharma Services AG (2016): CAMG334A2301 - A 12-week double-blind, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of once monthly subcutaneous 140 mg AMG 334 against placebo in adult episodic migraine patients who have failed 2-4 prophylactic treatments (LIBERTY) - EU-CTR (2016-002211-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002211-18	2016-002211-18	A1	A1
1185	Novartis Pharma AG (2019): CAMG334A2401 - A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients - EU-CTR (2018-001228-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001228-20	2018-001228-20	A1	A1
1186	CHU de bordeaux (2011): CHUBX2011/20 - Rubinstein-Taybi syndrome: approach to functional imaging and	2011-003784-30	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	therapeutic trial - EU-CTR (2011-003784-30). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003784-30			
1187	Hospital Universitario Araba (Sede Santiago) (2014): PIO-BP - Adjunct pioglitazone IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER. - EU-CTR (2014-003803-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003803-31	2014-003803-31	A1	A1
1188	Pfizer Pharma GmbH (2006): A1281137 - A Phase 3, randomized, 6-month, double blind trial in subjects with Bipolar I Disorder to evaluate the continued safety and maintenance of effect of Ziprasidone plus a mood stabilizer (vs placebo plus a mood stabilizer) following a minimum of 2 months of response to open-label treatment with both agents. - EU-CTR (2005-004167-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004167-27	2005-004167-27	A1	A1
1189	(2011): 2010-023740-32 - Pharmacogenomics of Mood Stabilizer Response in Bipolar Disorder - EU-CTR (2010-023740-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023740-32	2010-023740-32	A1	A1
1190	Allergan Limited (2020): 3101-304-002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE) - EU-CTR (2019-003448-58). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003448-58	2019-003448-58	A1	A1
1191	Sage Therapeutics (2015): 547-SSE-301 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF SAGE-547 INJECTION IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SUPER-REFRACTORY STATUS EPILEPTICUS - EU-CTR (2015-002142-31). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002142-31	2015-002142-31	A1	A1
1192	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2016): TV48125-CNS-30058 - A Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy Study to Explore the Long-Term Safety and Efficacy of TEV-48125 for the Prevention of Cluster Headache - EU-CTR (2016-003172-43). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003172-43	2016-003172-43	A1	A1
1193	UCB S.A. (2006): N01236 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (â‰¥16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. - EU-CTR (2006-001536-46). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	2006-001536-46	A1	A1
1194	Celon Pharma SA (2018): 03KET2018 - A multicentre, double-blind, randomised, placebo - controlled phase II study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of inhaled Esketamine in subjects with treatment-resistant	2018-002669-20	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	bipolar depression. - EU-CTR (2018-002669-20). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002669-20			
1195	North Essex Partnership NHS Foundation Trust (2008): Lu-11829A - Memantine for the Long Term Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's disease - MAIN-AD - EU-CTR (2007-004897-26). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004897-26	2007-004897-26	A1	A1
1196	Janssen-Cilag International N.V. (2013): KETIVEDI2001 - An exploratory, blinded, randomized, placebo-controlled study in subjects with depressive disorder to investigate the effect of minocycline on relapse after successful intravenous ketamine/minocycline-induced (partial) symptoms response - EU-CTR (2012-002954-21). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002954-21	2012-002954-21	A1	A1
1197	UCB S.A. (2006): N01187 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients (â‰¥16 years) with genetically ascertained Unverricht-Lundborg disease. - EU-CTR (2006-000169-12). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	2006-000169-12	A1	A1
1198	Cumbria, Northumberland, Tyne and Wear NHS Foundation Trust (2019): - A randomised, double-blind, placebo controlled trial of pramipexole in addition to mood stabilisers for patients with treatment resistant bipolar depression. - EU-CTR (2018-002869-18). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002869-18	2018-002869-18	A1	A1
1199	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2
1200	Georg-August-UniversitÃ¤t GÃ¶ttingen, Stiftung Ã–ffentlichen Rechts, UniversitÃ¤tsmedizin GÃ¶ttingen (2016): HIT-HGG-2013 - International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years. - EU-CTR (2013-004187-56). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004187-56	2013-004187-56	A1	A1
1201	Eisai Korea Inc. (2017): E2090-S082-409 - A Korean Open-label, Multi-center, Community-based Trial Assessing the Efficacy and Safety of Zonisamide as Adjunctive Therapy in Patients With Uncontrolled Partial Epilepsy - EU-CTR (2016-004958-14). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004958-14	2016-004958-14	A7	A7
1202	Eisai Korea Inc. (2017): E2090-S082-404 - A Multi-center Comparative Trial of Low and High Dose Zonisamide in Children with Newly Diagnosed Epilepsy as Monotherapy - EU-CTR (2016-004956-32). [Zugriff: 08.04.2021]. URL:	2016-004956-32	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004956-32			
1203	Eisai Korea Inc. (2017): E2090-S082-405 - Comparative Study of Zonisamide and Carbamazepine as an Initial Monotherapy: Efficacy and Safety Evaluation - EU-CTR (2016-004957-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004957-33	2016-004957-33	A2	A2
1204	Eisai Limited (2007): E2090-E044-310 - A randomized, multi-centre, double-blind study, to compare the efficacy and safety of zonisamide and carbamazepine as monotherapy, in newly diagnosed partial epilepsy - EU-CTR (2006-000156-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000156-40	2006-000156-40	A1	A1
1205	Eisai Limited (2008): E2090-E044-316 - Open Label Extension Study Following Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - EU-CTR (2007-006695-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006695-10	2007-006695-10	A1	A1
1206	Eisai Taiwan Inc. (2017): E2090-AS886-202 - A Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-group, Dose-titration, Add-on, Comparative Study in Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide (Zonegran) and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects with Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial with Secondary Generalized Seizures - EU-CTR (2016-004954-13). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004954-13	2016-004954-13	A3	A3
1207	Eisai Korea Inc. (2017): E2090-S082-403 - A Multicenter Comparative Trial of Zonisamide and Topiramate as Monotherapy in Epilepsy Patients: Safety for cognitive function - EU-CTR (2016-004955-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004955-64	2016-004955-64	A2	A2
1208	Eisai Limited (2006): E2090-E044-401 - An open label study of Zonegran (zonisamide) in patients with partial onset seizures. - EU-CTR (2005-001982-33). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001982-33	2005-001982-33	A5	A5
1209	Eisai Limited (2008): E2090-E044-318 - Open label Extension Study Following Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Myoclonic Seizures associated with Idiopathic Generalized Epilepsy - EU-CTR (2007-006696-36). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006696-36	2007-006696-36	A5	A5
1210	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-312 - seizures - EU-CTR (2006-002515-27). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002515-27	2006-002515-27	A1	A1
1211	Eisai s.r.l. (2009): E2090-E039-401 - A superiority, randomized, open-label, multi-center study to compare the efficacy and safety of adjunctive zonisamide vs replacement with zonisamide of the last added antiepileptic drug in patients with partial onset seizures. - EU-CTR (2009-	2009-010895-64	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	010895-64). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010895-64			
1212	Eisai GmbH (2005): ZNS-D-04-001 - Randomized trial to assess efficacy and safety of an add-on treatment with zonisamide in adults with focal epileptic seizures with or without secondary generalization - EU-CTR (2005-000260-57). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000260-57	2005-000260-57	A5	A5
1213	Eisai Inc. (2017): E2090-AS086-311 - A Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zonisamide in the Treatment of Partial Seizures - EU-CTR (2016-004951-55). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004951-55	2016-004951-55	A7	A7
1214	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-402 - A randomised, double blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and explore the efficacy of zonisamide as add-on therapy in elderly patients with refractory partial seizures. - EU-CTR (2006-002516-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002516-10	2006-002516-10	A7	A7
1215	Eisai Limited (2007): E2090-E044-315 - A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures - EU-CTR (2007-003557-91). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003557-91	2007-003557-91	A1	A1
1216	Eisai Limited (2009): E2090-E044-314 - A Randomized, Double-Blind Extension Study to Assess the Long-Term Safety and to Explore the Long-Term Efficacy of Zonisamide as Monotherapy in Newly Diagnosed Partial Seizures - EU-CTR (2008-001159-23). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001159-23	2008-001159-23	A1	A1
1217	Eisai Limited (2007): E2090-E044-317 - 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. - EU-CTR (2007-003556-10). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003556-10	2007-003556-10	A1	A1
1218	Eisai Ltd (2010): E2090-E044-313 - 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. - EU-CTR (2007-000198-53). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000198-53	2007-000198-53	A1	A1
1219	The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg (2009): Zon-001 - - EU-CTR (2009-015859-24). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015859-24	2009-015859-24	A1	A1
1220	The Walton Centre NHS Foundation Trust (2012): UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - EU-CTR (2012-001884-64). [Zugriff:	2012-001884-64	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001884-64			
1221	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-406 - A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - EU-CTR (2007-005313-19). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005313-19	2007-005313-19	A3	A3
1222	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - WITH REFRACTORY EPILEPSY - EU-CTR (2007-003834-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003834-40	2007-003834-40	A1	A1
1223	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - EU-CTR (2013-002195-40). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002195-40	2013-002195-40	A1	A1
1224	Novartis Pharma Services AG (2011): CBGG492A2212 - A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and tolerability of BGG492 TID as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures completing double-blind, placebo-controlled study CBGG492A2207 or CBGG492A2211. - EU-CTR (2010-021448-17). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021448-17	2010-021448-17	A2	A2

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – Komparator nicht wie definiert
A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – Keine Studie im RCT-Design
A6 – Dauer der Erhaltungsphase < 12 Wochen
A7 – Keine Ergebnisse verfügbar; unzureichende Informationen zur Beurteilung der Studienmethodik
A8 – Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
E – Eingeschlossen
DV: Direkter Vergleich; IV: Indirekter Vergleich

Tabelle 4-196 (Anhang): Suche nach RCT für den direkten und für den indirekten Vergleich – Liste der ausgeschlossenen Studien (Suche in WHO ICTRP)

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
1225	IST - ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO (2007): ML061101 - PILOT STUDY OF OXCARBAZEPINE TOLEP ACTIVITY IN ANTICANCER DRUGS NEUROPHATIES - TOLMAL - WHO ICTRP (2006-006669-17). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006669-17-IT	2006-006669-17	A1	A1

1226	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI (2007): OX25574 - OXCARBAZEPINE VS PHENYTOIN IN THE TREATMENT OF SEIZURES IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS UNDERGOING NEUROSURGICAL PROCEDURES - WHO ICTRP (2005-001562-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001562-13-IT	2005-001562-13	A3	A3
1227	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - ND - WHO ICTRP (2008-000370-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000370-20-IT	2008-000370-20	A2	A2
1228	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P301 - Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Three-Arm, - WHO ICTRP (2008-003333-25). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003333-25-BG	2008-003333-25	A2	E
1229	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2010): 804P302 - Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Extended-Release (OXC XR) as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Epilepsy on up to Three Concomitant Antiepileptic Medications - WHO ICTRP (2008-003334-19). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003334-19-BG	2008-003334-19	A5	A5
1230	Desitin Arzneimittel GmbH (2005): OXC-008/K (22DN0866) - A randomized, phase III, double blind, active-controlled, two-armed, multi-center study on efficacy and safety of once-daily oxcarbazepine (-modified release formulation) versus twice-daily oxcarbazepine (TimoxÂ®) in 300 patients with partial onset epilepsy - OXC retard - WHO ICTRP (2004-002260-25). Stand des Eintrags: 01.11.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002260-25-AT	2004-002260-25	A3	A3
1231	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1
1232	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - Generic substitution of antiepileptic drugs - WHO ICTRP (2012-001017-16). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001017-16-IT	2012-001017-16	A3	A3
1233	Department of Neurology, Odense University Hospital (2010): IMIOXC - Oxcarbazepine for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: predictors of response - a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial - Oxcarbazepin for treatment of peripheral neuropathic pain	2010-023331-42	A1	A1

	- WHO ICTRP (2010-023331-42). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023331-42-DK			
1234	Novartis Pharmaceuticals (2002): CTRI476E 2340 - A Multicenter, Rater-blind, Randomized, Age-stratified, Parallel-group Study Comparing Two Doses of Oxcarbazepine as Adjunctive Therapy in Pediatric Patients With Inadequately-controlled Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00050934). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050934	NCT00050934	A1	A1
1235	Novartis Pharmaceuticals (2002): CTRI476E2339 - A Multicenter, Rater-blind, Randomized, Age-stratified, Parallel-group Study Comparing Two Doses of Oxcarbazepine as Monotherapy in Pediatric Patients With Inadequately-controlled Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00050947). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050947	NCT00050947	A2	A2
1236	Centre of Chinese Medicine, Georgia (2005): LP-0501-OC-0302 - Randomised, Placebo Controlled, Double Blind, Parallel Group 3-Months Study of Oxcarbazepine Efficacy in Asthma Therapy - WHO ICTRP (NCT00142025). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00142025	NCT00142025	A1	A1
1237	Sykehuset Innlandet HF (2005): EudraCT number: 2004-005266-20 Sponsorâ€™s Protocol Code: 1500 - The Effect of Oxcarbazepine in the Treatment of Agitation / Aggression in Dementia (OBAD) - An Eight Week Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi Center Trial. A Phase III Study - WHO ICTRP (NCT00145691). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00145691	NCT00145691	A1	A1
1238	Novartis (2005): CTRI476BES04 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Cross-over, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oxcarbazepine p.o. (300-1200 mg/Day) as Adjuvant Therapy for Impulsivity and Aggressive Behavior in Conduct Disorders in Adolescents - WHO ICTRP (NCT00154362). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00154362	NCT00154362	A1	A1
1239	Novartis (2006): CTRI476BRU01 - A 24-Week Prospective, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Effect on Seizure Frequency, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Monotherapy in Adult Patients With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00275925). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00275925	NCT00275925	A2	A2
1240	University of Cologne (2008): OXC-SCZ CTRI476BDE06 - Oxcarbazepine as an Adjunct of Antipsychotic Therapy in Acute Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT00637234). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637234	NCT00637234	A1	A1

1241	Ranbaxy Laboratories Limited (2009): 228_OXCAR_06 - An Open Label, Balanced, Randomised, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single-dose, Crossover Bioavailability Study Comparing Oxcarbazepine 300 mg/5mL Oral Suspension of OHM Laboratories (a Subsidiary of Ranbaxy Pharmaceuticals Inc) With TrileptalÂ® 300 mg/5mL Oral Suspension (Containing Oxcarbazepine 300 mg/5mL) of Novartis Pharmaceutical Corporation in Healthy, Adult, Male, Human Subjects Under Fasting Condition. - WHO ICTRP (NCT00951600). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951600	NCT00951600	A1	A1
1242	Ranbaxy Laboratories Limited (2009): 233_OXCAR_06 - An Open Label, Balanced, Randomised, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single-dose, Crossover Bioavailability Study Comparing Oxcarbazepine 300 mg/5mL Oral Suspension of OHM Laboratories (a Subsidiary of Ranbaxy Pharmaceuticals Inc.) With TrileptalÂ® 300 mg/5mL Oral Suspension (Containing Oxcarbazepine 300 mg/5mL) of Novartis Pharmaceutical Corporation in Healthy, Adult, Male, Human Subjects Under Fed Condition - WHO ICTRP (NCT00951847). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951847	NCT00951847	A1	A1
1243	Desitin Arzneimittel GmbH (2010): OXC-044/K - Efficacy and Safety of an ER-formulation of Oxcarbazepine (Apydan Extent) in Epileptic Patients Under Consideration of Quality of Life Parameters - WHO ICTRP (NCT01086501). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01086501	NCT01086501	A5	A5
1244	University of Zurich (2010): Version 1.03 - Effect of Oral Rufinamide and Oxcarbazepine on Nerve Excitability, Hyperalgesia, Allodynia and Flare Reaction Compared to Placebo. A Monocenter, Randomized, Double-blind, Cross-over Study - WHO ICTRP (NCT01212458). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212458	NCT01212458	A4	A4
1245	SÃ¸ren H. Sindrup (2011): IMIOXC - Oxcarbazepine for the Treatment of Chronic Peripheral Neuropathic Pain: Predictors of Response - a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT01302275). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302275	NCT01302275	A1	A1
1246	Seoul National University Hospital (2014): 0620133760 - A Retrospective Study to Evaluate Retention Rate of Topiramate With That of Levetiracetam and Oxcarbazepine in a Long-term Epilepsy Treatment - WHO ICTRP (NCT02098941). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098941	NCT02098941	A5	A5
1247	Ju Seok Ryu (2014): NeuropathicPain - Symptom-Based Treatment for Neuropathic Pain in Spinal Cord Injured Patients, Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02180880). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180880	NCT02180880	A1	A1

1248	Guiyun Xu (2013): 20120509 - Comparative Efficacy and Acceptability of Lithium, Valproate, Oxcarbazepine, Quetiapine, Olanzapine, and Ziprasidone in Bipolar I Disorder, Manic or Mixed Phase - WHO ICTRP (NCT01893229). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01893229	NCT01893229	A1	A1
1249	Odense University Hospital (2005): AKF-315 - Induction of Drug Metabolism: A Comparative, Pharmacokinetic in Vivo Study of the Effect of Carbamazepine and Oxcarbazepine on CYP3A4. - WHO ICTRP (NCT00260247). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00260247	NCT00260247	A4	A4
1250	Xiangya Hospital,Central South University (4-13): - Effects of SCN1A, SCN2A and ABCB1 genetic polymorphisms on plasma oxcarbazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese Han patients with epilepsy - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-14004528). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004528	ChiCTR-OCH-14004528	A4	A4
1251	Huashan Hospital, Fudan University (4-08): - The Influence of gene polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxcarbazepine - WHO ICTRP (ChiCTR-RNC-13003331). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-RNC-13003331	ChiCTR-RNC-13003331	A4	A4
1252	The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (7-26): - The study on population pharmacokinetics of oxcarbazepine bassed on genetic testing - WHO ICTRP (ChiCTR-OOC-17012141). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-17012141	ChiCTR-OOC-17012141	A4	A4
1253	Medical University Innsbruck (2007): ANTRAG01 - Wirkung von Oxcarbazepin (Trileptal) auf den Kortikosteroid-Metabolismus - Pilotstudie - WHO ICTRP (2007-003913-15). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003913-15-AT	2007-003913-15	A4	A4
1254	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 50370 - Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Oxcarbazepine 600 mg Tablet and TrileptalÂ® Following a 600 mg Dose in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00849797). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849797	NCT00849797	A1	A1
1255	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 2005-917 - A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Oxcarbazepine 600 mg Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00850174). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850174	NCT00850174	A2	A2
1256	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-127 - A Phase I, Single Centre, Open, Randomised, Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine in Healthy Subject - WHO ICTRP (NCT00900237). Stand des	NCT00900237	A1	A1

	Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00900237			
1257	Novartis Pharmaceuticals (2009): CTRI476B1301 - A Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel-group Study in Children With Inadequately Controlled Partial Onset Seizures to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of TRI476 (Oxcarbazepine) as Adjunctive Therapy - WHO ICTRP (NCT00975715). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00975715	NCT00975715	A1	A1
1258	Korea UCB Co., Ltd. (2011): 2014-002713-32 N01367 - A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01498822). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498822	NCT01498822	A1	A1
1259	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-104 - Tolerability and Pharmacokinetics of a Single 900 mg Oral Dose of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01678976). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678976	NCT01678976	A1	A1
1260	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-110 - Steady-state Pharmacokinetics of BIA 2-093 and Oxcarbazepine in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01679002). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01679002	NCT01679002	A1	A1
1261	Novartis (2005): CTRI476BES03 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled 52 Weeks Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oxcarbazepine p.o.(300-1200 mg/Day) as Adjuvant Therapy in the Bipolar Disorder I or II Treatment - WHO ICTRP (NCT00154323). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00154323	NCT00154323	A1	A1
1262	Novartis (2006): CTRI476BRU02 - A 24-week Prospective Open-label Multicenter Study to Evaluate the Effect on Seizure Frequency, Safety and Tolerability of Oxcarbazepine Monotherapy in Children With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00275912). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00275912	NCT00275912	A1	A1
1263	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P302 - Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of OXC XR as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00908349). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908349	NCT00908349	A5	A5
1264	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P107 - Multiple Dose, Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of OXC XR as	NCT00918047	A1	A1

	Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00918047). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918047			
1265	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2009): 804P303 - Long Term Multiple Dose, Open-Label, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Tolerability of OXC XR as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00918424). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918424	NCT00918424	A1	A1
1266	Emory University (2013): IRB00066541 PCORI 527 - Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE) - WHO ICTRP (NCT01891890). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891890	NCT01891890	A1	A1
1267	Costantine Albany (2014): IUCRO-0453 - A Phase Ib Study of Oxcarbazepine Plus Morphine in Patients With Refractory Cancer Pain - WHO ICTRP (NCT02078089). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078089	NCT02078089	A5	A5
1268	All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar (2016): T/IM -NF/Pharm/15/30 - Effect of Carbamazepine and Oxcarbazepine on Serum Neuron-specific Enolase and S100B in Focal Seizures - WHO ICTRP (NCT02705768). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705768	NCT02705768	A4	A4
1269	University of New Mexico (2016): 16-243 CER-1507-31607 - Longitudinal Comparative Effectiveness of Bipolar Disorder Therapies - WHO ICTRP (NCT02893371). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893371	NCT02893371	A1	A1
1270	Roxane Laboratories (2008): OXCA-01 - A Single Dose, Two-Treatment, Two-Period, Two-Sequence Crossover Bioequivalency Study of Oxcarbazepine 600 mg Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00616681). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616681	NCT00616681	A2	A2
1271	Roxane Laboratories (2008): OXCA-02 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Oxcarbazapine 600 mg Tablets Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00616863). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616863	NCT00616863	A2	A2
1272	Roxane Laboratories (2008): OXCA-T600-PVFD-2 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Oxcarbazepine 600 mg Tablets Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00618046). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00618046	NCT00618046	A2	A2
1273	Roxane Laboratories (2012): OXCA-S600-PVFS-2 - A Single Dose, Two-Period, Two-Treatment, Two-Sequence Crossover Bioequivalence Study of Oxcarbazepine 600 mg Suspension Under Fasted Conditions - WHO ICTRP (NCT01702623). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff:	NCT01702623	A2	A2

	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01702623			
1274	Roxane Laboratories (2012): OXCA-S600-PVFD-2 - A Single Dose, Two-Period, Two-Treatment, Two-Sequence Crossover Bioequivalence Study of Oxcarbazepine 600 mg Suspension Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT01703468). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703468	NCT01703468	A2	A2
1275	Guilan University of Medical Sciences (5-27): - Evaluation of Carbamazepine and Oxcarbazepine effect on Tinnitus in patients referred to - WHO ICTRP (IRCT138903061138N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138903061138N2	IRCT138903061138N2	A1	A1
1276	Mashhad University of Medical Scinces (2-18): - Therapeutic Efficacy of Oxcarbazepine and Sodium Valproate in Acute Mania - WHO ICTRP (IRCT201012055280N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012055280N2	IRCT201012055280N2	A1	A1
1277	Vice-chancellor in Reaserch of Jondishapur University (3-17): - Comparison of efficacy and side-effects of Phenytoin versus Oxcarbazepine in secondary generalized epilepsy in the elderly - WHO ICTRP (IRCT201202068943N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202068943N1	IRCT201202068943N1	A3	A3
1278	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
1279	Rasht University of Medical Sciences (2-17): - Study of Single and Combination Medication Treatment of Tinnitus by Alprazolam and Fluoxetine - WHO ICTRP (IRCT20080831001138N26). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20080831001138N26	IRCT20080831001138N26	A1	A1
1280	Queen Mary University of London (2014): 14-LO-0185 2013-002419-87 8722 - OxCarbazepine as a Neuroprotective Agent in MS: A Phase 2a Trial - WHO ICTRP (NCT02104661). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02104661	NCT02104661	A1	A1
1281	Collaborative Care Initiative, LLC (2018): CCI-BD-001 - An Exploratory Randomized Open Comparison of Oxtellar XRÂ® vs Oxcarbazepine IR (TrileptalÂ®) for the Treatment of Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT03567681). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567681	NCT03567681	A1	A1
1282	Mohsin Fazal (2018): Nil known - Comparison in efficacy of carbamazepine, oxcarbazepine and baclofen in the management of trigeminal neuralgia: a double blinded	ACTRN12618001052224	A1	A1

	randomised clinical trial - WHO ICTRP (ACTRN12618001052224). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001052224			
1283	All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar (2015): T/IM-NF/Pharm/14/19 - Effect of Oxcarbazepine on Serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT02456896). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02456896	NCT02456896	A1	A1
1284	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): 2018-001941-16 UP0070 - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - WHO ICTRP (NCT03695094). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
1285	University of Medicine and Dentistry of New Jersey (2007): 0220055339 - Oxcarbazepine Versus Placebo in Childhood Autism - WHO ICTRP (NCT00467753). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00467753	NCT00467753	A1	A1
1286	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - WHO ICTRP (NCT03689114). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
1287	King George's Medical University (2019): 76 ECM II-B-Thesis/P19 Nil known - Assessment of clinico-radiological outcome in disseminated cysticercosis after albendazole therapy - a prospective evaluation - WHO ICTRP (ISRCTN11630542). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11630542	ISRCTN11630542	A1	A1
1288	Queen Mary University London (2014): 008722 - - WHO ICTRP (2013-002419-87). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002419-87-GB	2013-002419-87	A1	A1
1289	University of Colorado, Denver (2017): 17-1398 - Pilot Study of Oxtellar XR (Oxcarbazepine Extended Release) in Neurology Patients With Trigeminal Neuralgia - WHO ICTRP (NCT03374709). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374709	NCT03374709	A1	A1
1290	Nobelpharma (2010): CTRI476B1301E1 - A Multicentre, Open-label, Extension Study in Children With Inadequately Controlled Partial Onset Seizures to Investigate Long-term Safety and Tolerability of TRI476 (Oxcarbazepine) as Adjunctive Therapy - WHO ICTRP (NCT01051193). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01051193	NCT01051193	A1	A1

1291	The Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (3-01): - Epilepsy Long-term Follow Up Registry Study - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-14004616). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004616	ChiCTR-OCH-14004616	A5	A5
1292	Desitin Arzneimittel GmbH (2006): OXC-039/K - Safety and Efficacy of Novel Modified Release Formulation of Oxacarbazepine (OXC MR) vs an Immediate Release Oxacarbazepine (OXC IR) Product in Patients with Partial Epilepsy. Open-Labelled, Controlled, Parallel Group, Flexible Dose, Multicentre Study - WHO ICTRP (2006-003834-14). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003834-14-DE	2006-003834-14	A3	A3
1293	West China Hospital, Sichuan University (4-19): - Study for the detection of antiepileptic drug concentrations in plasma, saliva and hair of epileptic patients - WHO ICTRP (ChiCTR2000032089). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032089	ChiCTR2000032089	A4	A4
1294	Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (2020): Nil known - The effects of sodium valproate and oxcarbazepine on semen, sex hormones and sexual function in young male patients with epilepsy - WHO ICTRP (ISRCTN12196183). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12196183	ISRCTN12196183	A4	A4
1295	Boston Childrenâ€™s Hospital (2014): P00008001 - Gabapentin and Oxcarbazepine for Chronic Neuropathic Pain in Children and Adolescents: A Double-Blind, Randomized Clinical Effectiveness Study. - WHO ICTRP (NCT02219373). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219373	NCT02219373	A1	A1
1296	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
1297	Emcure Pharmaceuticals Ltd., Pune (2010): EPL/2009/ESCBZ/01 - Clinical Study to evaluate efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as an adjunctive therapy in partial-onset seizures - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001194). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001194	CTRI/2010/091/001194	A3	A3
1298	Torrent Pharmaceuticals Limited (2010): CT/ESLI/EPI/09-01 - A Multicenter, Randomized Open-Label, Comparative, Prospective Clinical Trial to Investigate Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate Tablet versus Oxcarbazepine SR Tablet as an Adjunctive Treatment in Patients With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalisation - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000100). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2010/091/000100	A3	A3

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000100			
1299	Novartis India Limited (2010): CTRI476BIN01 - The prospective, open-label, multicentre, non-comparative, observational post-marketing surveillance study evaluating efficacy and tolerability of TRIoptalÂ® (OXcarbazepine) in children and adolescents with newly diagnosed partial seizures or generalized tonic-clonic seizures as monotherapy in routine clinical practice - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001239). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001239	CTRI/2010/091/001239	A1	A1
1300	Intas Pharmaceuticals Limited (2010): CT/IN-AQUL-002/EPI/III/10 - AN OPEN LABEL, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, PROSPECTIVE, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL FOR EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF IN-AQUL-002 IN COMPARISON WITH OXCARBAZEPINE SUSTAINED-RELEASE AS ADJUNCTIVE TREATEMENT IN ADULT PATIENTS WITH REFRACTORY PARTIAL-ONSET SEIZURES - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/006085). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006085	CTRI/2010/091/006085	A3	A3
1301	Novartis India Ltd (2012): CTRI476BIN02, Version 1.0 - A prospective, open-label, multicentre, non-comparative, observational post marketing surveillance study evaluating effectiveness and tolerability of TrioptalÃ‚Â® (Oxcarbazepine) in patients with generalized tonic-clonic seizures as monotherapy in routine clinical practice in India - WHO ICTRP (CTRI/2012/12/003238). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003238	CTRI/2012/12/003238	A1	A1
1302	DR RITUPARNA MAITI (2017): NIL - Effect of oxcarbazepine on serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in bipolar disorder - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010516). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010516	CTRI/2017/11/010516	A1	A1
1303	Kinzang Wangda (2020): NIL - Lesion reduction on whole body MRI in disseminated cysticercosis after 2 weeks of albendazole -A Pilot Study - WHO ICTRP (CTRI/2020/04/024815). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024815	CTRI/2020/04/024815	A1	A1
1304	NOVARTIS BIOSCIENSES PERU S.A., (2002): NA - Multicenter, open-label study to evaluate the safety of - WHO ICTRP (PER-016-02). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-02	PER-016-02	A1	A1
1305	Siriraj Research and Development Fund (2014): - Prediction of Efficacy of Oral Trileptal (Oxcarbazepine) by Intravenous Lidocaine Infusion in Patient with Neuropathic Pain Syndrome - WHO ICTRP (TCTR20141029001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	TCTR20141029001	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20141029001			
1306	UCB S.A. - Pharma Sector (2004): RPCE03L1801 - An exploratory, double blind, randomized, placebo-controlled, prallel group, multicenter study, for the assessment of the efficacy, safety and tolerability of ucb34714 50mg oral capsules in b.i.d. administration at the dose of 200mg/day and 400mg/day, in subjects (at least 18 years old) suffering from post-herpetic neuralgia (PHN). - N01162 - WHO ICTRP (2004-000975-32). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000975-32-ES	2004-000975-32	A1	A1
1307	UCB Pharma (2007): N01254 - An international, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible dose study: evaluation of the safety and efficacy of brivaracetam in subjects (>=16 to 70 years old) suffering from localization-related or generalized epilepsy. - WHO ICTRP (2006-006346-34). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006346-34-BE	2006-006346-34	A2	E
1308	UCB Inc (2008): N01276 - An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. - WHO ICTRP (2008-000144-14). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000144-14-BE	2008-000144-14	A2	A2
1309	UCB S.A. Pharma Sector (2004): N01114 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 and 400 mg/day in b.i.d. administration (oral capsules of 25 or 50 mg) for a maximum of 13 weeks in subjects from 16 to 65 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures whether or not secondarily generalized - ucb 34714 dose-ranging - WHO ICTRP (2004-001856-35). Stand des Eintrags: 08.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001856-35-FI	2004-001856-35	A2	E
1310	UCB Pharma S.A. (2008): N01306 - An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (= 16 to 75 years old) with partial onset seizures with or without secondary generalization. - WHO ICTRP (2008-000145-58). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000145-58-DE	2008-000145-58	A2	A2
1311	UCB Biosciences, Inc. (2009): N01258 - A Multicenter, Open-label, Four-arm, Randomized trial, Evaluating the Safety and Tolerability of Brivaracetam Intravenous Infusion and Bolus, Administered in BID Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects from 16 to 70 years Suffering from Epilepsy. - WHO ICTRP (2008-004714-27). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004714-27-CZ	2008-004714-27	A2	A2

1312	UCB Pharma S.A. (2007): N01252 - A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seizures. - POS Phase 3 - WHO ICTRP (2006-006344-59). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006344-59-BE	2006-006344-59	A2	E
1313	UCB BIOSCIENCES, INC. A Member of the UCB Group of Companies (2010): 2010-019361-28-BE N01358 NCT01261325 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (=16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - WHO ICTRP (2010-019361-28). Stand des Eintrags: 01.11.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-DE	2010-019361-28	A2	E
1314	UCB Pharma (2006): N01069 Protocol Number RPCE02D2304 - A Placebo-controlled, Single-blind, Multi-center Study to Explore the Photoparoxysmal Response in Photosensitive Epileptic Subjects After One Single Oral Dose of Brivaracetam in Capsules. - WHO ICTRP (NCT00401648). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401648	NCT00401648	A1	A1
1315	UCB Pharma (2007): N01172 - A Multi-Center, Open-Label, Unilateral Interaction Study of Ucb 34714 on Stable Phenytoin Monotherapy During a 45 Day b.i.d. Administration Period in 15 Adult Subjects Suffering From Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00426673). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00426673	NCT00426673	A5	A5
1316	UCB Pharma (2008): N01297 - Randomized, Comparative, Double-blind, Placebo-controlled, Triple-dummy, Four-way Cross-over Study to Investigate Neurocognitive Effects of Brivaracetam in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00736931). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	NCT00736931	A1	A1
1317	UCB Pharma SA (2013): 2012-001358-25 EP0007 - A Randomized, Single-center, Open-label, 5-way Crossover, Single-dose Bioavailability/Bioequivalence Comparison of Brivaracetam Oral Tablets (10 mg, 50 mg,75 mg, and 100 mg) and Brivaracetam Intravenous Bolus Injection (100 mg) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01796899). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796899	NCT01796899	A1	A1
1318	UCB Pharma SA (2006): 2006-000169-12 N01187 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment for 12 Weeks in Adolescent and Adult Patients (=16 Years) With Genetically Ascertained Unverricht-Lundborg Disease - WHO ICTRP (NCT00357669). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357669	NCT00357669	A1	A1

1319	UCB BioSciences Inc. A Member of the UCB Group of Companies (2010): N01358 NCT01261325 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BRIVARACETAM IN SUBJECTS (=16 TO 80 YEARS OLD) WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - WHO ICTRP (2010-019361-28). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019361-28-BE	2010-019361-28	A2	E
1320	UCB Pharma (2007): 2006-006536-22 N01263 - Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of Adjunctive Administration of Brivaracetam in Subjects From =1 Month to - WHO ICTRP (NCT00422422). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00422422	NCT00422422	A5	A5
1321	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2014): N01394 - A Randomized, Open-label, Multicenter, Parallel-group, Exploratory Study to Evaluate the Efficacy of Intravenous Brivaracetam and Intravenous Phenytoin in Subjects Experiencing Nonconvulsive Electrographic Seizures - WHO ICTRP (NCT02088957). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02088957	NCT02088957	A2	A2
1322	UCB Pharma (2006): 2006-001536-46 N01236 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment for 12 Weeks in Adolescent and Adult Patients (= 16 Years) With Genetically Ascertained Unverricht-Lundborg Disease - WHO ICTRP (NCT00368251). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368251	NCT00368251	A1	A1
1323	UCB Pharma (2015): EP0074 - A Single-center, Open-label Positron Emission Tomography Study to Evaluate the Time-course of Displacement of [11C]UCB-J by Brivaracetam and Levetiracetam in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02602860). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	NCT02602860	A1	A1
1324	UCB BioSciences, Inc (2008): N01315 NCT00761774 - An open-label, multinational, multicenter, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of brivaracetam, used at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day, in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy. - WHO ICTRP (2008-001433-98). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001433-98-BE	2008-001433-98	A5	A5
1325	UCB Pharma SA (2011): N01266 - OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICENTER, LONG-TERM STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY - WHO ICTRP (2011-000374-60). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-BE	2011-000374-60	A1	A1

1326	UCB Pharma SA (2007): 2006-006346-34 N01254 - An International, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Flexible Dose Study: Evaluation of the Safety and Efficacy of Brivaracetam in Subjects (= 16 to 70 Years Old) Suffering From Localization-related or Generalized Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT00504881). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00504881	NCT00504881	A2	E
1327	UCB Pharma (2008): 2008-000144-14 N01276 - An International, Double-blind, Randomized, Multi-center, Parallel Group, Historical-control Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (= 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT00698581). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698581	NCT00698581	A3	A3
1328	UCB Pharma (2008): 2008-000145-58 N01306 RPCE07F1216 - An International, Double-blind, Randomized, Multi-center, Parallel Group, Historical-control Conversion to Monotherapy Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (= 16 to 75 Years Old) With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization. - WHO ICTRP (NCT00699283). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699283	NCT00699283	A3	A3
1329	UCB PHARMA Inc. (US) (2005): N01199 - An Open-label, Multi-center, Follow-up Trial to Evaluate Long Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at a Flexible Dose up to a Maximum of 200 mg/Day in Subjects Aged 16 Years or Older Suffering From Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00150800). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150800	NCT00150800	A5	A5
1330	UCB Pharma (2005): N01193 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 4 Parallel Groups, Dose-ranging Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment at Doses of 5, 20 and 50 mg/Day in b.i.d. Administration (Oral Tablets of 2.5 or 10 mg) for a Maximum of 7 Weeks in Subjects From 16 to 65 Years With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized - WHO ICTRP (NCT00175825). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175825	NCT00175825	A2	E
1331	UCB Pharma SA (2012): 2012-002591-14 EP0041 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Three-way Crossover Study to Investigate the Drug-Drug Interactions of Brivaracetam and Ethanol in Healthy Male Subjects. - WHO ICTRP (NCT01710670). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710670	NCT01710670	A1	A1
1332	UCB BioSciences INC. (2011): 2010-020345-27-BE N01379 NCT01339559 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR	2010-020345-27	A5	A5

	OLDER WITH EPILEPSY - WHO ICTRP (2010-020345-27). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-GB			
1333	UCB Biopharma SPRL (2017): N01349 - A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures - PETITE - WHO ICTRP (2015-002756-27). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-IE	2015-002756-27	A1	A1
1334	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): 2018-001941-16 UP0070 - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - WHO ICTRP (NCT03695094). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
1335	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): EP0087 - A Multicenter, Open-Label, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Brivaracetam Administered Intravenously as Treatment for Increased Seizure Activity in an Epilepsy Monitoring Unit Setting - WHO ICTRP (NCT03021018). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021018	NCT03021018	A2	A2
1336	UCB Japan Co., Ltd. (2018): - A SINGLE-CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, SINGLE-DOSE, 3-WAY CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF BRIVARACETAM INTRAVENOUS FORMULATION GIVEN AS A 2-MINUTE IV BOLUS INJECTION, A 15-MINUTE IV INFUSION, AND AN ORALLY-DOSED TABLET IN HEALTHY MALE JAPANESE SUBJECTS - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-183919). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183919	JPRN-JapicCTI-183919	A1	A1
1337	UCB Pharma SA (2012): 2011-000374-60-BE N01266 - LONG TERM STUDY OF ADJUNCTIVE ADMINISTRATION OF BRIVARACETAM IN CHILDREN WITH EPILEPSY - WHO ICTRP (2011-000374-60). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000374-60-PL	2011-000374-60	A1	A1
1338	UCB Japan Co., Ltd. (2017): NCT03083665 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam Subjects (>=16 to 80 Years of Age) With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173615). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173615	JPRN-JapicCTI-173615	A7	A7
1339	UCB Japan Co., Ltd. (2017): NCT03250377 - An Open-Label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects >=16 Years of Age With	JPRN-JapicCTI-173687	A5	A5

	Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173687). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173687			
1340	UCB Japan Co., Ltd. (2018): NCT03685630 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam as Replaement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects >=16 Years of Age with Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184137). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184137	JPRN-JapicCTI-184137	A2	A2
1341	UCB BIOSCIENCES, INC. (2010): 2010-020345-27-BE N01379 NCT01339559 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY - WHO ICTRP (2010-020345-27). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020345-27-DE	2010-020345-27	A5	A5
1342	UCB Pharma SA (2012): N01372 - AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, FOLLOW-UP STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF BRIVARACETAM USED AS ADJUNCTIVE TREATMENT IN SUBJECTS AGED 16 YEARS OR OLDER WITH EPILEPSY - WHO ICTRP (2012-000827-42). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000827-42-GB	2012-000827-42	A5	A5
1343	UCB Pharma SA (2012): N01395 - An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects - WHO ICTRP (2011-005177-23). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	2011-005177-23	A4	A4
1344	UCB Pharma S.A. (2005): N01125 NCT00175916 - An open-label, multi-center, follow-up trial to evaluate long-term safety and efficacy of brivaracetam (ucb 34714) used as adjunctive treatment at a flexible dose up to a maximum of 200 mg/day in subjects aged 16 years or older suffering from epilepsy - WHO ICTRP (2004-002140-10). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002140-10-BE	2004-002140-10	A5	A5
1345	University of Minnesota (2020): Morse - Brivaracetam to Reduce Neuropathic Pain in Chronic SCI: A Pilot Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04379011). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379011	NCT04379011	A1	A1
1346	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): N01317 - Compassionate Use Program With Brivaracetam for the Treatment of Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT03532516). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT03532516	A5	A5

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532516			
1347	UCB Biopharma SRL (2017): 2015-002756-27-IE N01349 - A multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures - PETITE - WHO ICTRP (2015-002756-27). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002756-27-DE	2015-002756-27	A1	A1
1348	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2018): MP-02-2-18-6766 - Brivaracetam: a Prospective and Multicentre Post-marketing Observational Study - WHO ICTRP (NCT03517423). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517423	NCT03517423	A5	A5
1349	UCB Biopharma S.P.R.L. (2016): EP0077 - A 12-Month Noninterventional, Postmarketing, Multicenter Study to Evaluate the Effectiveness of BriviactÂ® (Brivaracetam) as Adjunctive Therapy in Patients With Epilepsy With Partial-onset Seizures in Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT02687711). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687711	NCT02687711	A5	A5
1350	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): EP0118 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Brivaracetam as Replacement for Oral Brivaracetam in Japanese Subjects >=16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT03685630). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685630	NCT03685630	A2	A2
1351	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): 2016-002452-25 EP0065 - A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Brivaracetam in Subjects >= 1 Month - WHO ICTRP (NCT03405714). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405714	NCT03405714	A1	A1
1352	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): 2015-002756-27 N01349 - A Multicenter, Open-label, Single-arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Brivaracetam in Neonates With Repeated Electroencephalographic Seizures - WHO ICTRP (NCT03325439). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325439	NCT03325439	A1	A1
1353	UCB Pharma (2007): 2006-006345-14 N01253 - An International, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (>= 16 to 70 Years Old) With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00464269). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00464269	NCT00464269	A2	E
1354	UCB Pharma SA (2007): 2006-006344-59 N01252 - A Multi-center, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled, Randomized Study: Evaluation of the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (>= 16 to 70 Years	NCT00490035	A2	E

	Old) With Partial Onset Seizures. - WHO ICTRP (NCT00490035). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00490035			
1355	UCB Biopharma SRL (2017): EP0083 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Subjects (>=16 to 80 Years of Age) With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT03083665). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03083665	NCT03083665	A7	A7
1356	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
1357	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): EP0085 - An Open-Label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Brivaracetam Used as Adjunctive Treatment in Subjects >=16 Years of Age With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT03250377). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03250377	NCT03250377	A5	A5
1358	SCHWARZ BIOSCIENCES INC A Member of the UCB Group of Companies (2011): N01379 NCT01339559, Protocol Amendment 3 dated 15 May 2015 - An Open label, Multicentre, Follow up study to evaluate the long term safety and efficacy of Brivaracetam used as adjunctive treatment in subject aged 16 years or older with Epilepsy - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001898). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001898	CTRI/2011/07/001898	A5	A5
1359	SCHWARZ BIOSCIENCES INCA Member of the UCB Group of Companies (2011): N01358 NCT01261325 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel Group Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Brivaracetam in Subjects (16 To 80 Years Old) With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (CTRI/2011/08/001972). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001972	CTRI/2011/08/001972	A2	E
1360	Epilepsiezentrum Kork (2020): 252/20 - Psychiatric assessment prior to and after switch from levetiracetam to brivaracetam: a questionnaire study - WHO ICTRP (DRKS00022128). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022128	DRKS00022128	A5	A5
1361	Epilepsiezentrum Kork (2017): 193/17 - Therapeutic range of Brivaracetam, a historical observational study to define a therapeutic range - WHO ICTRP (DRKS00012584). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012584	DRKS00012584	A5	A5
1362	SK Life Science (2008): AA40616 - Pharmacodynamic Evaluation of YKP3089 in Epilepsy Patients With a Photo-	NCT00616148	A1	A1

	induced Paroxysmal EEG-Response: Proof of Principle - WHO ICTRP (NCT00616148). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616148			
1363	SK Life Science (2017): YKP3089C026 - The Effect of Multiple Doses of Cenobamate (YKP3089) on the Single Dose Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates (Midazolam, Warfarin, Omeprazole and Bupropion) Administered Orally in an Open-label, One-sequence Study in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03234699). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03234699	NCT03234699	A4	A4
1364	SK Life Science (2017): YKP3089C024 - Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, 5-Way Crossover Study to Evaluate the Abuse Potential of Cenobamate Relative to Alprazolam and Placebo When Administered Orally in Non-Dependent, Recreational Drug Users With Sedative Experience - WHO ICTRP (NCT03509285). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509285	NCT03509285	A5	A5
1365	SK Life Science, Inc. (2018): YKP3089C025 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (2018-001337-41). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001337-41-HU	2018-001337-41	A1	A1
1366	SK Biopharmaceuticals (5-18): - A SINGLE-CENTER, PHASE 1, ORAL ADMINISTRATION, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, SINGLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE PHARMACOKINETICS AND SAFETY OF CENOBAMATE (YKP3089) IN HEALTHY JAPANESE SUBJECTS - WHO ICTRP (KCT0002880). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002880	KCT0002880	A1	A1
1367	SK Life Science, Inc. (2011): YKP3089C013 - A Phase 2 Multicenter, Double-blind, Randomized, Adjunctive, Placebo-controlled Trial With an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of YKP3089 in Subjects With Treatment Resistant Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01397968). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397968	NCT01397968	A3	E
1368	SK Life Science, Inc. (2013): YKP3089C017 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT01866111). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866111	NCT01866111	A3	E
1369	SK Life Science, Inc. (2018): YKP3089C025 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects With PGTC Seizures - WHO ICTRP (NCT03678753). Stand des	NCT03678753	A1	A1

	Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03678753			
1370	SK Life Science, Inc. (2019): YKP3089C033 - A Multicenter Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT03961568). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03961568	NCT03961568	A1	A1
1371	SK Life Science Inc (2015): YKP3089C021 - An Open Label, Multicenter, Safety and Pharmacokinetic Study of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (2015-001859-67). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001859-67-DE	2015-001859-67	A5	A5
1372	SK Life Science, Inc. (2019): 2018-002981-37-PL YKP3089C033-1 - A Multicenter Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (2018-002981-37). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002981-37-CZ	2018-002981-37	A1	A1
1373	SK Life Science, Inc. (2020): C013, C017, C021 EAP - Cenobamate Expanded Access Program (EAP) - WHO ICTRP (NCT04513860). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513860	NCT04513860	A5	A5
1374	SK Life Science, Inc. (2015): YKP3089C021 - An Open Label, Multicenter, Safety and Pharmacokinetic Study of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT02535091). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02535091	NCT02535091	A5	A5
1375	SK Life Science Inc (2012): 2011-000901-37 NCT01397968 YKP3089C013, Version: 2, May 09, 2011 - A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, adjunctive placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of YKP3089 in subjects with treatment resistant partial onset seizures - WHO ICTRP (CTRI/2012/03/002500). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002500	CTRI/2012/03/002500	A3	E
1376	SK Life Science, Inc. (2020): YKP3089C035 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenobamate Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT04557085). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04557085	NCT04557085	A7	A7
1377	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2004): None available PRA/BIA-2093-302 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. - None - WHO ICTRP (2004-	2004-000483-27	A2	E

	000483-27). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000483-27-SE			
1378	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2005): PRA/BIA-2093-204 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) IN ACUTE MANIC EPISODES ASSOCIATED WITH BIPOLAR I DISORDER IN A DOUBLE-BLIND, FIXED MULTIPLE DOSE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - WHO ICTRP (2005-002133-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002133-13-ES	2005-002133-13	A1	A1
1379	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2007): SCO/BIA-2093-206 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) - WHO ICTRP (2007-002461-12). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002461-12-PT	2007-002461-12	A1	A1
1380	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2007): SCO/BIA-2093-207 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2 093) - WHO ICTRP (2007-002473-31). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002473-31-PT	2007-002473-31	A1	A1
1381	BIAL - Portela & CÂª, SA (2008): BIA-2093-304 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR REFRACTORY PARTIAL SEIZURES IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL. - WHO ICTRP (2008-002455-25). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002455-25-FR	2008-002455-25	A2	E
1382	BIAL-Portela & Ca, S.A. (2008): BIA-2093-209 - Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as preventive therapy for patients with migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial - WHO ICTRP (2008-003736-38). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003736-38-LT	2008-003736-38	A1	A1
1383	BIAL-Portela & Ca, SA (2009): BIA-2093-208 - EFFECTS OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) ON COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH PARTIAL ONSET SEIZURES: AN ADD-ON, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - WHO ICTRP (2008-005606-39). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005606-39-NL	2008-005606-39	A1	A1
1384	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2009): BIA-2093-401 - SEGURIDAD Y EFICACIA DEL ACETATO DE ESLICARBAZEPINA (ESL) COMO TERAPIA ADYUVANTE PARA CRISIS PARCIALES EN PACIENTES MAYORES/ SAFETY AND EFFICACY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR PARTIAL SEIZURES IN ELDERLY PATIENTS - WHO ICTRP (2009-012587-14). Stand des Eintrags: 01.09.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2009-012587-14	A5	A5

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012587-14-ES			
1385	BIAL Portela & Ca, S.A. (2008): BIA 2093 210 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE AS THERAPY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA: A DOUBLE BLIND, RANDOMISED, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - WHO ICTRP (2008-003557-32). Stand des Eintrags: 03.12.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003557-32-DE	2008-003557-32	A1	A1
1386	Sunovion Pharmaceuticals Inc. (2010): 093-046 - Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects with Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs - n/a - WHO ICTRP (2010-018684-42). Stand des Eintrags: 02.01.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018684-42-CZ	2010-018684-42	A2	A2
1387	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2005): SCO/BIA-2093-203 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in acute manic episodes associated with bipolar I disorder in a double-blind, randomised, dose-titration, placebo-controlled, multicenter clinical trial - WHO ICTRP (2005-002131-27). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002131-27-AT	2005-002131-27	A1	A1
1388	Bial - Portela & CÂª, S.A. (2005): PRA+SCO/BIA-2093-205 - EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) IN THE RECURRENCE PREVENTION OF BIPOLAR I DISORDER - WHO ICTRP (2005-002134-35). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002134-35-AT	2005-002134-35	A1	A1
1389	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01587339). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
1390	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-106 - The Effect of BIA 2-093 on the Steady-state Pharmacokinetic Profile of Phenytoin in Patients - WHO ICTRP (NCT01878578). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01878578	NCT01878578	A5	A5
1391	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-119 - A Phase 1, Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200mg and Lamotrigine 150mg Following Multiple Doses Administrations in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02283801). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283801	NCT02283801	A1	A1

1392	Eisai Inc. (2013): E2093-E044-404 - An Open-label, Multi-centre, Multi-national Post-marketing Non-interventional Prospective Study Evaluating Retention Rate, Seizure Control and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate (ESL) as Adjunctive Treatment to One Baseline Antiepileptic Drug in Adult Patients With Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalisation - WHO ICTRP (NCT01830400). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830400	NCT01830400	A5	A5
1393	Andalusian Initiative for Advanced Therapies - FundaciÃ³n PÃºblica Andaluza Progreso y Salud (2015): FPS-ESL-2105-01 - Impact of Eslicarbazepine Acetate on Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk Factors - WHO ICTRP (NCT02573272). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573272	NCT02573272	A4	A4
1394	San Diego State University (2000): 4938 R01HL046776 - CVD Nutrition Education for Low Literacy ESL Students - WHO ICTRP (NCT00005729). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005729	NCT00005729	A4	A4
1395	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2013): BIA-2093-212 - DOUBLE-BLIND STUDY IN PAEDIATRIC EPILEPTIC SUBJECTS AGED FROM 5 TO LESS THAN 8 YEARS TO COMPARE THE SUBJECT PREFERENCE FOR ESL SUSPENSION FORMULATION WITH ALTERNATIVE FLAVOURS - WHO ICTRP (2012-003137-41). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003137-41-SK	2012-003137-41	A1	A1
1396	Bial - Portela C S.A. (2016): BIA-2093-126 - Effect of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Gliclazide in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02777671). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777671	NCT02777671	A1	A1
1397	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2010): BIA-2093-311 NCT01162460 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY - WHO ICTRP (2009-011135-13). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011135-13-DE	2009-011135-13	A1	A1
1398	Sunovion Pharmaceuticals Inc. (2010): 093-050 - Long-Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study - n/a - WHO ICTRP (2010-019000-22). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019000-22-CZ	2010-019000-22	A5	A5
1399	Sunovion (2009): 093-045 - Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs - WHO ICTRP (NCT00866775). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00866775	A3	A3

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866775			
1400	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-128 - Effect of Repeated Administration of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) 800mg Once-daily on the Pharmacokinetics of a Combined Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects - WHO ICTRP (NCT00898560). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00898560	NCT00898560	A1	A1
1401	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-127 - A Phase I, Single Centre, Open, Randomised, Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Eslicarbazepine Acetate and Oxcarbazepine in Healthy Subject - WHO ICTRP (NCT00900237). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00900237	NCT00900237	A1	A1
1402	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-302 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT00957047). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957047	NCT00957047	A2	E
1403	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-303 - Efficacy and Safety of BIA 2-093 as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT00957372). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957372	NCT00957372	A2	E
1404	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-301 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT00957684). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957684	NCT00957684	A2	E
1405	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-125 - Effect of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00971295). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971295	NCT00971295	A1	A1
1406	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-207 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2093) as Therapy for Patients With Post-herpetic Neuralgia: a Double-blind, Double-dummy, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT00981227). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00981227	NCT00981227	A1	A1
1407	Bial - Portela C S.A. (2009): BIA-2093-124 - Effect of Repeated Administration of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects -	NCT00987558	A1	A1

	WHO ICTRP (NCT00987558). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00987558			
1408	Sunovion (2010): 093-046 - Double-Blind, Randomized, Historical Control Study of the Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate Monotherapy in Subjects With Partial Epilepsy Not Well Controlled by Current Antiepileptic Drugs - WHO ICTRP (NCT01091662). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091662	NCT01091662	A3	A3
1409	Bial - Portela C S.A. (2010): 2010-019101-42 BIA-2093-308 - A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Post-Herpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT01124097). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01124097	NCT01124097	A1	A1
1410	Bial - Portela C S.A. (2010): 2010-019100-23 BIA-2093-307 - A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Diabetic Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT01129960). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01129960	NCT01129960	A1	A1
1411	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-208 - Effects of Eslicarbazepine Acetate (Esl, Bia 2-093) on Cognitive Function in Children With Partial Onset Seizures: an add-on, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT01527513). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527513	NCT01527513	A1	A1
1412	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-209 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Preventive Therapy for Subjects With Migraine: a Doubleblind,Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT01820559). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820559	NCT01820559	A1	A1
1413	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-210 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Therapy in Subjects With Fibromyalgia: a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT01820585). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820585	NCT01820585	A1	A1
1414	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-203 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2 093) in Acute Manic Episodes Associated With Bipolar I Disorder in a Double Blind, Randomised, Dose Titration, Placebo Controlled, Multicentre Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT01822678). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01822678	NCT01822678	A1	A1

1415	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-204 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) in Acute Manic Episodes Associated With Bipolar I Disorder in a Double-blind, Fixed Multiple Dose, Randomised, Placebo-controlled,Multicentre Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT01824602). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01824602	NCT01824602	A1	A1
1416	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-205 - Extension Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) in the Recurrence Prevention of Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT01825837). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01825837	NCT01825837	A1	A1
1417	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-118 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Multiple Ascending Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Eslicarbazepine Acetate in Adult Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01879332). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879332	NCT01879332	A1	A1
1418	Bial - Portela C S.A. (2013): BIA-2093-212 - Double-blind Study in Paediatric Epileptic Subjects Aged From 5 to Less Than 8 Years to Compare the Subject Preference for ESL Suspension Formulation With Alternative Flavours - WHO ICTRP (NCT02021461). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021461	NCT02021461	A1	A1
1419	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-115 - Disposition of Eslicarbazepine Acetate and Its Metabolites S-licarbazepine and R-licarbazepine Following Oral Administration in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02281591). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281591	NCT02281591	A1	A1
1420	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-116 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Open Label Active-controlled, 4-period Crossover Trial to Evaluate the Effect of Eslicarbazepine Acetate on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Men and Women - WHO ICTRP (NCT02283788). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283788	NCT02283788	A1	A1
1421	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-120 - A Phase-1, Open-label, Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200 mg and Topiramate 200 mg Following Multiple Dose Administrations in Healthy Male - WHO ICTRP (NCT02283814). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283814	NCT02283814	A1	A1
1422	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-121 - Phase I, Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200mg and Phenytoin 300 mg Following Multiple Dose Administrations in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02283827). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02283827	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283827			
1423	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-122 - Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of Eslicarbazepine Acetate 400mg, 600mg and 800mg Tablets Clinical Trial Formulation (CTF) Versus the To-be-marketed Formulation (TBM) in Healthy Male and Female - WHO ICTRP (NCT02283840). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283840	NCT02283840	A1	A1
1424	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-123 - Effects of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) on Cognition and Psychomotor Function: Single-blind, Single-centre, Single and Multiple Dose, Fixed-order, Placebocontrolled Trial in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02284828). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284828	NCT02284828	A1	A1
1425	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-129 - Pharmacokinetic Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate and Carbamazepine in Healthy Subject - WHO ICTRP (NCT02284854). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284854	NCT02284854	A1	A1
1426	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-130 - Comparative Bioavailability Study of Two Different Sources of Eslicarbazepine Acetate in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02284880). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02284880	NCT02284880	A1	A1
1427	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-117 - Food Effect and Dosage Form Proportionality Study of Eslicarbazepine Acetate Market Formulation in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02288312). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288312	NCT02288312	A1	A1
1428	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2007): NCT00988156 SCO/BIA-2093-305 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial - WHO ICTRP (2007-001887-55). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001887-55-PT	2007-001887-55	A1	A1
1429	Bial - Portela C S.A. (2012): BIA-2093-403 - A Non-Interventional, Prospective Study to Assess Seizure Control and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy to One Baseline Antiepileptic Drug, in Adults With Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT01532726). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532726	NCT01532726	A5	A5
1430	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-202 - Pharmacokinetics, Efficacy and Tolerability of BIA 2-093 in Children and Adolescents With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02170064). Stand des Eintrags:	NCT02170064	A1	A1

	01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02170064			
1431	Bial - Portela C S.A. (2017): BIA-2093-131 - A Single Center, Single Dose, Open Label, Laboratory Blind, Randomized, Three Period, Six Sequence, Crossover Study to Determine the Bioequivalence of Two Different Sources of Eslicarbazepine Acetate (800 mg) and to Assess the Dose Equivalence of Two Different Dose Strengths of Eslicarbazepine Acetate (200 and 800 mg) in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03116321). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03116321	NCT03116321	A1	A1
1432	Sunovion (2017): SEP-093-364 - An Open-label Eslicarbazepine Acetate Long-term Safety and Tolerability Study in Children and Adolescents (4 - 17 Years) - WHO ICTRP (NCT03108729). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108729	NCT03108729	A1	A1
1433	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): 2012-001091-11-CZ BIA-2093-211 - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO - WHO ICTRP (2012-001091-11). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001091-11-PT	2012-001091-11	A1	A1
1434	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): 2016-001072-29-CZ BIA-2093-211/EXT - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO - WHO ICTRP (2016-001072-29). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001072-29-PT	2016-001072-29	A1	A1
1435	Sunovion (2015): SEP093-451 - Ex-vivo Study to Evaluate Serum Free Thyroxine (FT4) and Free Triiodothyronine (FT3) Measurements Using Equilibrium Dialysis (ED) and Automated Kit Assay for Subjects Treated With Eslicarbazeine Acetate - WHO ICTRP (NCT02491073). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491073	NCT02491073	A5	A5
1436	Iran University of Medical Sciences, Vice chancellor for International Affairs (0-21): - Comparison of feeding in semi elevated side lying position with semi elevated supine lying on heart rate and o2 saturation in preterm infant - WHO ICTRP (IRCT201509061788N10). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509061788N10	IRCT201509061788N10	A1	A1
1437	Stanford University (2016): 34098 - Double-Blind, Randomized, Two Period Crossover Comparison of the Cognitive and Behavioral Effects of Eslicarbazepine Acetate and Carbamazepine in Healthy Adults - WHO ICTRP	NCT02912364	A1	A1

	(NCT02912364). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912364			
1438	Sunovion (2009): 093-050 - Long Term Eslicarbazepine Acetate Extension Study - WHO ICTRP (NCT00910247). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910247	NCT00910247	A5	A5
1439	Pharmanet (8-29): NCT01422720 - Safety and efficacy of eslicarbazepine acetate (ESL) as adjunctive for partial seizures in elderly patients - WHO ICTRP (KCT0000512). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000512	KCT0000512	A5	A5
1440	BIAL Portela & Ca (2-10): NCT00988429 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR REFRACTORY PARTIAL SEIZURES IN A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL TRIAL - WHO ICTRP (KCT0000360). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000360	KCT0000360	A2	E
1441	Eisai GmbH (2017): E2093-M044-405 - An Open, Multicentric, Non-Interventional Observational Study Investigating Retention, Seizure Control and Tolerability in Epilepsy Patients With Partial Onset Seizures Receiving Eslicarbazepine Acetate (ESL) in Different Therapy Situations - WHO ICTRP (NCT03082222). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082222	NCT03082222	A5	A5
1442	McGuire Research Institute (2019): 2501 - Epidural Stimulation for Locomotion After Spinal Cord Injury - WHO ICTRP (NCT04105296). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105296	NCT04105296	A1	A1
1443	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2015): 2015-001243-36-DE BIA-2093-311/EXT NCT02484001 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES - OPEN LABEL EXTENSION STUDY WITH ESLICARBAZEPINE ACETATE - WHO ICTRP (2015-001243-36). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001243-36-GB	2015-001243-36	A1	A1
1444	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2015): BIA-2093-311/EXT NCT02484001 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY - WHO ICTRP (2015-001243-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001243-36-DE	2015-001243-36	A1	A1

1445	Bial - Portela & Ca, S.A. (2019): BIA-2093-213 - Prevention of epilepsy in stroke patients at high risk of developing unprovoked seizures: anti-epileptogenic effects of eslicarbazepine acetate - WHO ICTRP (2018-002747-29). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002747-29-ES	2018-002747-29	A1	A1
1446	Sunovion (2015): SEP093-452 - An Exploratory Case-Control Study of Genetic and Clinical Factors for Serious Cutaneous Reactions Among Users of Eslicarbazepine Acetate - WHO ICTRP (NCT02520557). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520557	NCT02520557	A4	A4
1447	Whanin Pharmaceutical Company (2019): WID-ESL18-P1 - A Dose Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single and Multiple Dosing, Dose-escalation Phase I Clinical Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Characteristics of Zebinix (Eslicarbazepine Acetate) After Oral Administration in Healthy Korean and Caucasian Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT04095182). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095182	NCT04095182	A1	A1
1448	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): BIA-2093-211/EXT - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO - WHO ICTRP (2016-001072-29). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001072-29-CZ	2016-001072-29	A1	A1
1449	Sunovion (2017): 093-701 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as First Add-on to Levetiracetam or Lamotrigine Monotherapy or as Later Adjunctive Treatment for Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Non-randomized Trial - WHO ICTRP (NCT03116828). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03116828	NCT03116828	A5	A5
1450	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2017): BIA-2093-211 - OPEN-LABEL, 2-DOSE LEVEL TRIAL TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (ESL) AS ADJUNCTIVE THERAPY IN INFANTS WITH REFRACTORY EPILEPSY WITH PARTIAL-ONSET SEIZURES AGED FROM 1 MONTH TO - WHO ICTRP (2012-001091-11). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001091-11-CZ	2012-001091-11	A1	A1
1451	University of Michigan (2019): HUM #00148555 - Community-Based Participatory English as a Second Language Health Literacy Program to Prevent Lead Exposure in Flint - WHO ICTRP (NCT04125680). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04125680	NCT04125680	A5	A5

1452	Emcure Pharmaceuticals Ltd., Pune (2010): EPL/2009/ESCBZ/01 - Clinical Study to evaluate efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as an adjunctive therapy in partial-onset seizures - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001194). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001194	CTRI/2010/091/001194	A7	A7
1453	Torrent Pharmaceuticals Limited (2010): CT/ESLI/EPI/09-01 - A Multicenter, Randomized Open-Label, Comparative, Prospective Clinical Trial to Investigate Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate Tablet versus Oxcarbazepine SR Tablet as an Adjunctive Treatment in Patients With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalisation - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000100). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000100	CTRI/2010/091/000100	A3	A3
1454	Bial Portela C SA (2010): BIA-2093-307 (Version 1.0, Final 26 Apr 2010) NCT01129960 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Diabetic Neuropathic Pain - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002816). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002816	CTRI/2010/091/002816	A1	A1
1455	Bial Portela C SA (2011): BIA-2093-308 NCT01124097 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Post-Herpetic Neuralgia. - WHO ICTRP (CTRI/2011/03/001650). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/03/001650	CTRI/2011/03/001650	A1	A1
1456	Bial Portela C SA (2011): BIA-2093-304 NCT00988429 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Trial - WHO ICTRP (CTRI/2011/04/001686). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/04/001686	CTRI/2011/04/001686	A2	E
1457	BIAL Portela Ca SA (2011): 2009-011135-13 BIA-2093-311 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS - WHO ICTRP (CTRI/2011/08/001959). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001959	CTRI/2011/08/001959	A1	A1
1458	University of North Carolina, Chapel Hill (2019): 17-0979 1R01NR017199-01 - Healthy Mothers-Healthy Children: An Intervention With Hispanic Mothers and Their Young Children - WHO ICTRP (NCT03866902). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866902	NCT03866902	A1	A1
1459	Institut fÃ¼r PrÃ¤vention und Tumorepidemiologie, UniversitÃ¤tsklinikum Freiburg (2011): 175/09 - Effects of milk consumption on the urinary excretion of estrogens and progesterone: Relevance for the development of hormone-dependant tumors - WHO ICTRP (DRKS00003377). Stand	DRKS00003377	A1	A1

	des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003377			
1460	Klinik II fÃ¼r Innere Medizin Uniklinik KÃ¶ln (2020): 19-1646 - Characterization of the endothelial surface layer (ESL) in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease - GlycoScore III - WHO ICTRP (DRKS00022460). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022460	DRKS00022460	A1	A1
1461	BIAL - Portela & CÂª, S.A., (2016): - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY - WHO ICTRP (PER-059-15). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-059-15	PER-059-15	A1	A1
1462	BIAL - Portela & CÂª, S.A., (2011): NCT01162460 - EFFICACY AND SAFETY OF ESLICARBAZEPINE ACETATE (BIA 2-093) AS MONOTHERAPY FOR PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL-ONSET SEIZURES:A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER CLINICAL STUDY - WHO ICTRP (PER-108-10). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-108-10	PER-108-10	A1	A1
1463	Instituto de Neurologia de Curitiba - Curitiba, PR, Brazil (2016): 1.282.526 47971115.9.1001.5227 - Efficacy and safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as monotherapy for patients with newly diagnosed partial-onset seizures: a double-blind, randomized, active-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial - open-label ESL extension - WHO ICTRP (RBR-93gkd4). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-93gkd4	RBR-93gkd4	A1	A1
1464	BIAL - Portela & Ca, S.A. (2010): - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as therapy in patients with fibromyalgia: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial. - WHO ICTRP (NTR2167). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2167	NTR2167	A1	A1
1465	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2005): SM2-05 - Effect of paracetamol, low dose Ketamin, paracetamol, NSaid and dexametason on pain and opioid requirements in patients scheduled for primary total hip replacement - WHO ICTRP (2005-002517-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002517-20-DK	2005-002517-20	A1	A1
1466	Centre hospitalier RÃ©gional et Universitaire (2007): PROM 2006/0634 - Programme de rÃ©habilitation prÃ©coce dans les NÃ©phrectomie totales pour cancer du rein - PRP - WHO ICTRP (2006-006445-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2006-006445-13	A8	A8

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006445-13-FR			
1467	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - ND - WHO ICTRP (2008-000370-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000370-20-IT	2008-000370-20	A2	A2
1468	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2008): PXN110527 - Study PXN110527: The investigation of the efficacy and pharmacokinetics of XP13512 in subjects with neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia (PHN) who have had an inadequate response to gabapentin treatment. - WHO ICTRP (2008-004933-99). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004933-99-DE	2008-004933-99	A1	A1
1469	Anaesthesiology Department. Universitary Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. (2010): ANESBURN_1017 - Ensayo clÃnico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto de los gabapentinoides sobre el dolor agudo postoperatorio en pacientes quemados - WHO ICTRP (2007-006182-32). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006182-32-ES	2007-006182-32	A8	A8
1470	AZIENDA OSPEDALIERA ARCISPEDALE S. MARIA NUOVA (2009): GABAPRURE01/09 - A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF DIFFERENT GABAPENTIN DOSES IN HAEMODIALYSIS PATIENTS WITH UREMIC PRURITUS. - ND - WHO ICTRP (2009-010437-50). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010437-50-IT	2009-010437-50	A1	A1
1471	Schmerzambulanz Innenstadt der LMU (2007): AcuZoster Effectiveness2006 - Untersuchung der analgetischen Wirkung der AKupunktur bei Patienten mit Herpes zoster im Vergleich mit einer medikamentÃ¶sen Standardtherapie- - WHO ICTRP (2006-004698-86). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004698-86-DE	2006-004698-86	A2	A2
1472	Uppsala University (2009): GBPPKPD-09 - Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of gabapentin in neuropathic pain - Effect of adjuvant pharmacotherapy - WHO ICTRP (2009-010783-41). Stand des Eintrags: 01.06.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010783-41-SE	2009-010783-41	A1	A1
1473	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1

1474	Pfizer Inc,East 42nd street,New york, NY10017, USA (2007): A0081143 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES - WHO ICTRP (2007-003161-40). Stand des Eintrags: 01.08.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003161-40-PT	2007-003161-40	A3	A3
1475	Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery (2009): Gabapentin02 - THE EFFECT OF GABAPENTIN ON THORACIC EPIDURAL ANALGESIA FOLLOWING THORACOTOMY â€“ A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL - GABATEA - WHO ICTRP (2007-002769-11). Stand des Eintrags: 01.08.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002769-11-DK	2007-002769-11	A1	A1
1476	Bart Morlion (2005): ML2676 - A prospective, open randomized, parallel group trial to compare the efficacy and safety of transdermal buprenorphine (Transtec) with gabapentin (Neurontin) in patients with neuropatic pain syndromes - NA - WHO ICTRP (2005-001165-33). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001165-33-BE	2005-001165-33	A1	A1
1477	Rigshospitalet (2011): TH-06-11 - N/A - WHO ICTRP (2011-003105-22). Stand des Eintrags: 06.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003105-22-DK	2011-003105-22	A8	A8
1478	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (2003): N0234117600 - - WHO ICTRP (ISRCTN23032360). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23032360	ISRCTN23032360	A1	A1
1479	Record provided by the NHS Trusts Clinical Trials Register - Department of Health (UK) (2003): N0185109366 - - WHO ICTRP (ISRCTN43433116). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN43433116	ISRCTN43433116	A1	A1
1480	Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (Canada) (2004): MCT-69422 - - WHO ICTRP (ISRCTN73178636). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73178636	ISRCTN73178636	A1	A1
1481	Glostrup University Hospital (Denmark) (2006): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN39209275). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN39209275	ISRCTN39209275	A1	A1
1482	Sunnybrook Health Sciences Centre (Canada) (2005): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN34631378). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN34631378	ISRCTN34631378	A1	A1
1483	Sunnybrook Health Sciences Centre (Canada) (2005): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN14907042). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14907042	ISRCTN14907042	A1	A1

1484	University Hospitals Leicester (UK) (2003): N0123112717 - - WHO ICTRP (ISRCTN65414827). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN65414827	ISRCTN65414827	A1	A1
1485	University Hospital Maastricht (The Netherlands) - Pain Centre (2004): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN84121379). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN84121379	ISRCTN84121379	A1	A1
1486	Tehran University of Medical Sciences (Iran) (2007): 86-01-54-5304 - - WHO ICTRP (ISRCTN26123577). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN26123577	ISRCTN26123577	A1	A1
1487	Physician's Services Incorporated (PSI) Foundation (Canada) (2006): ANAE-099-03 - - WHO ICTRP (ISRCTN33126288). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33126288	ISRCTN33126288	A1	A1
1488	Canadian Breast Cancer Foundation (2006): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN12237417). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12237417	ISRCTN12237417	A1	A1
1489	National Institute of Mental Health (NIMH) (1999): 95-M-0115 950115 - Evaluation of Lamotrigine (LamictalÂ® (Registered Trademark)) Monotherapy and Gabapentin (NeurontinÂ® (Registered Trademark)) Monotherapy in the Treatment of Mood Disorders - WHO ICTRP (NCT00001482). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001482	NCT00001482	A2	A2
1490	Department of Veterans Affairs (2000): 428 - CSP #428 - Treatment of Seizures in the Elderly Population - WHO ICTRP (NCT00007670). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007670	NCT00007670	A1	A1
1491	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2001): NIAAAMAL1076106 - Alcohol Research Center - Treatment and Implications - WHO ICTRP (NCT00011297). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00011297	NCT00011297	A1	A1
1492	Department of Veterans Affairs (2001): AGCG-005-00S - Specific Interventions for Agitation in Alzheimer's Disease - WHO ICTRP (NCT00018291). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00018291	NCT00018291	A1	A1
1493	National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (2003): N01 AR22264 NIAMS-089 - Gabapentin in Fibromyalgia Trial (GIFT) - WHO ICTRP (NCT00057278). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00057278	NCT00057278	A1	A1

1494	North Toronto Primary Care Research Network (2005): 03-19 Health Canada: CN 082818 - Effectiveness and Safety of Gabapentin for the Treatment of Hot Flashes in Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT00112138). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112138	NCT00112138	A1	A1
1495	Chinese University of Hong Kong (2005): IG-HK-GAB-01-02 - Gabapentin for Carpal Tunnel Syndrome: A Randomised Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT00137735). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137735	NCT00137735	A1	A1
1496	Pfizer (2005): A6061001 - A 5-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study Of [S,S]-Reboxetine In Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN), Who Are Gabapentin Treatment Failures. - WHO ICTRP (NCT00143442). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143442	NCT00143442	A1	A1
1497	Centre of Chinese Medicine, Georgia (2005): LTP-0904-GP-0404 - Randomised, Placebo Controlled, Double Blind, Parallel Group 3-Months Study of Gabapentin Efficacy in Asthma Therapy - WHO ICTRP (NCT00153283). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00153283	NCT00153283	A1	A1
1498	Pfizer (2005): A4451006 - A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Dose-Response, Placebo And Gabapentin Controlled Study Of PD-217,014 In The Treatment Of Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00159640). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159640	NCT00159640	A1	A1
1499	Pfizer (2005): A9451155 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, 28-Day, Polysomnographic Study of Gabapentin 250 mg in Transient Insomnia Induced by a Sleep Phase Advance - WHO ICTRP (NCT00163046). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00163046	NCT00163046	A1	A1
1500	Danish Pain Research Center (2005): Gabapentin2002 - Gabapentin in the Prevention of Phantom Limb Pain - WHO ICTRP (NCT00169013). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00169013	NCT00169013	A1	A1
1501	University of California, San Francisco (2005): 1003 - Influence of Intestinal Transporter Genetic Variants on the Bioavailability of Gabapentin - WHO ICTRP (NCT00187707). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00187707	NCT00187707	A4	A4
1502	UMC Utrecht (2005): 02/327 - Effects of Pain and the Treatment of Pain With Gabapentin (900-3600 Mg) on Driving Ability, Attentional Capacity and Psychomotor Performance in Chronic Neuropathic Pain Patients - WHO ICTRP (NCT00189072). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00189072	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00189072			
1503	Hvidovre University Hospital (2005): eudraCT # 2005-003595-38 OMA-AH01 - Optimal Multimodal Analgesia in Abdominal Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT00209872). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00209872	NCT00209872	A1	A1
1504	Hvidovre University Hospital (2005): OMA-LC01 - Optimal Multimodal Analgesia in Laparoscopic Cholecystectomy - WHO ICTRP (NCT00209885). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00209885	NCT00209885	A1	A1
1505	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2005): NIAAAMAL10761-b NIH P-50-AA010761 - Gabapentin Vs. Lorazepam in Alcohol Withdrawal - WHO ICTRP (NCT00229125). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229125	NCT00229125	A1	A1
1506	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2005): SM2-05 - The Effect of Gabapentin, Low Dose Ketamine, Paracetamol, NSAID and Dexamethasone on Pain and Opioid Requirements in Patients Scheduled for Primary Total Hip Replacement - WHO ICTRP (NCT00236223). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236223	NCT00236223	A1	A1
1507	New Mexico Cancer Care Alliance (2005): INST 3204C - Comparison of Aprepitant vs. Gabapentin in the Prevention of Delayed Nausea and Vomiting - WHO ICTRP (NCT00250744). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00250744	NCT00250744	A1	A1
1508	Tinnitus Research Consortium (2005): 03-073 - The Effect of Gabapentin on the Sensation and Impact of Tinnitus - WHO ICTRP (NCT00257270). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00257270	NCT00257270	A1	A1
1509	University of Rochester (2006): RO3 HD042609 NIH/NICHD - A Randomized Trial of Gabapentin, Estrogen and Placebo for the Treatment of Postmenopausal Hot Flashes - WHO ICTRP (NCT00276081). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00276081	NCT00276081	A1	A1
1510	Washington University School of Medicine (2006): R01 DC006253-01 R01DC006253 - Gabapentin for the Relief of Idiopathic Subjective Tinnitus - WHO ICTRP (NCT00317850). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00317850	NCT00317850	A1	A1
1511	Depomed (2006): 81-0045 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Gabapentin Extended Release (G-ER) Tablets in the Treatment of Patients With Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00335933). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00335933	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00335933			
1512	University of Manitoba (2007): B2007:051 - A Comparative, Single Center, Randomized, Double-blinded, Parallel, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy of Nabilone (Cesamet) as Adjunctive Therapy to Gabapentin (Neurontin) in the Management of Neuropathic Pain (NPP) Symptoms in Subjects With Multiple Sclerosis (MS) - WHO ICTRP (NCT00480181). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00480181	NCT00480181	A1	A1
1513	Depomed (2007): 81-0056 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of the Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of Gabapentin Extended Release (G-ER) Tablets in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women - WHO ICTRP (NCT00511953). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00511953	NCT00511953	A1	A1
1514	Minneapolis Veterans Affairs Medical Center (2007): 3232-A - A 4 Week, Parallel-Design, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Gabapentin in the Treatment of Neuroleptic-Induced Tremor: Clinical and Instrumental Ratings of Outcome. - WHO ICTRP (NCT00533455). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00533455	NCT00533455	A1	A1
1515	Islamic Azad University of Mashhad (2007): Gaba-tinntus-145 - Phase 2 Effect of Gabapentin on Idiopathic Subjective Tinnitus - WHO ICTRP (NCT00555776). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00555776	NCT00555776	A1	A1
1516	Aarhus University Hospital (2007): 2007-001479-12 Gabapentin01 - Gabapentin for Postoperative Pain Management After Cardiac Surgery With Median Sternotomy - WHO ICTRP (NCT00572208). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00572208	NCT00572208	A1	A1
1517	Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital (2007): 07-0242-A 07-10 - The Effectiveness and Safety of Gabapentin for Post-operative Pain After Cesarean Section: A Randomized Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT00573664). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573664	NCT00573664	A1	A1
1518	Hospital Authority, Hong Kong (2007): 355/05 HARECCTR0500020 - Gabapentin - A Solution to Uremic Pruritus? A Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study - WHO ICTRP (NCT00577967). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577967	NCT00577967	A1	A1
1519	Pfizer (2007): A9451160 - An Open Label Pharmacokinetic Study Of Gabapentin In Japanese Subjects With Renal Impairment Including Hemodialysis - WHO ICTRP (NCT00584779). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00584779	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00584779			
1520	University of Arkansas (2008): 57184 DPMC R01-DA010017-01 R01DA010017 - Drug Discrimination in Methadone-Maintained Humans Study 1 - WHO ICTRP (NCT00593463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00593463	NCT00593463	A1	A1
1521	University of British Columbia (2008): H07-00265 - Does a Single Preoperative Dose of Gabapentin Reduce Postoperative Tonsillectomy Pain and Subsequent Morphine Requirement in Children? - WHO ICTRP (NCT00624455). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00624455	NCT00624455	A1	A1
1522	Pfizer (2008): A9451004 - An Open, Multicenter Study on the Efficacy, Safety and Tolerability of Gabapentin, Titrated for Reaching an Effect for the Treatment of the Painful Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00644748). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00644748	NCT00644748	A1	A1
1523	Pfizer (2008): A9451159 - A 3-Month, Open-Label, Pharmacy-Based, Actual-Use Trial in a Simulated Over-The-Counter (OTC) Environment to Assess Self-Selection and Consumer Use Patterns of Gabapentin 250 mg for Occasional Sleeplessness - WHO ICTRP (NCT00659100). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659100	NCT00659100	A1	A1
1524	Pfizer (2008): A9451146 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Actual Use Study of the Safety and Tolerability of Gabapentin 500 mg in a Potential OTC Population - WHO ICTRP (NCT00666575). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666575	NCT00666575	A5	A5
1525	Pfizer (2008): A9451139 - A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled, Multicenter, Polysomnographic Study of Gabapentin 250 mg and 500 mg in Transient Insomnia Induced by a Sleep Phase Advance - WHO ICTRP (NCT00666770). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666770	NCT00666770	A1	A1
1526	Pfizer (2008): A9451149 - A Randomized, Double-Blind, 4-Way Crossover, Placebo-Controlled, Single Center Trial to Evaluate the Potential Pharmacodynamic Interaction Between Gabapentin 500 mg and Ethanol in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00666796). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666796	NCT00666796	A1	A1
1527	Pfizer (2008): A9451141 - A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled, Multicenter Study Of Gabapentin 100 mg and 250 mg in Transient Insomnia Induced By A Sleep Phase Advance - WHO ICTRP (NCT00666939). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00666939	NCT00666939	A1	A1

1528	Pfizer (2008): A9451140 - A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Gabapentin 250 mg and 500 mg in Transient Insomnia Induced by a Sleep Phase Advance - WHO ICTRP (NCT00667108). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00667108	NCT00667108	A1	A1
1529	Pfizer (2008): A9451138 - A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study To Assess The Reproducibility And The Effect Of Gabapentin On Quantitative Sensory Testing In Neuropathic Pain Patients - WHO ICTRP (NCT00674687). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00674687	NCT00674687	A1	A1
1530	Pfizer (2008): A9451157 - A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled, Multicenter, Polysomnographic Study Of Gabapentin 250 mg And 500 mg In Transient Insomnia Induced By A Sleep Phase Advance - WHO ICTRP (NCT00674752). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00674752	NCT00674752	A1	A1
1531	Depomed (2008): 81-0046 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Gabapentin Extended Release (G-ER) Tablets in the Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00712439). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00712439	NCT00712439	A1	A1
1532	Takeda (2008): 01-05-TL-375-055 U1111-1114-3348 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Proof-of-Concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ROZEREMâ„¢ Taken in Combination With Gabapentin for the Treatment of Subjects With Chronic Insomnia - WHO ICTRP (NCT00755508). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00755508	NCT00755508	A1	A1
1533	Ranbaxy Laboratories Limited (2008): R01-826 - A Relative Bioavailability Study of 800 mg Gabapentin Tablets Under Non-Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00778232). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00778232	NCT00778232	A4	A4
1534	Ranbaxy Laboratories Limited (2008): AA01819 - Comparative, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Bioavailability Study of Ranbaxy and Park:-Davis (NeurontinÂ®) 400 mg Gabapentin Capsules in Healthy Adult Volunteers Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00778271). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00778271	NCT00778271	A1	A1
1535	Ranbaxy Laboratories Limited (2008): R01-825 - A Relative Bioavailability Study of 800 mg Gabapentin Tablets Under Fasting Condition - WHO ICTRP (NCT00778401). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00778401	NCT00778401	A4	A4

1536	Ranbaxy Laboratories Limited (2008): AA01820 - Comparative, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Bioavailability Study of Ranbaxy and Parke-Davis (NeurontinÂ®) 400 mg Gabapentin Capsules in Healthy Adult Volunteers Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00778765). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00778765	NCT00778765	A1	A1
1537	Meir Medical Center (2008): MMC-045-06 - Phase 4 Study Comparing the Efficacy of Etoricoxib Versus Gabapentin as Part of a Multimodal Analgesic Regimen for Ambulatory Knee Arthroscopy - WHO ICTRP (NCT00799149). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00799149	NCT00799149	A1	A1
1538	Usak State Hospital (2008): B4ISM4350015-009/295 - Phase 4 Study of Efficacy of Gabapentin in the Treatment of Chest Pain and Paresthesia in Patients With Sternotomy - WHO ICTRP (NCT00800527). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800527	NCT00800527	A1	A1
1539	XenoPort, Inc. (2009): 110882 - An Open-label, Randomized, Single Dose, Five-period Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Different Formulations of GSK1838262 in Healthy Volunteers. - WHO ICTRP (NCT00833391). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00833391	NCT00833391	A1	A1
1540	Actavis Inc. (2009): B-08117 - A Relative Bioavailability Study of Gabapentin 400 mg Capsules Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00864058). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864058	NCT00864058	A4	A4
1541	Actavis Inc. (2009): B-09237 - A Relative Bioavailability Study of Gabapentin 400 mg Capsules Under Non-fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00864305). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864305	NCT00864305	A4	A4
1542	Actavis Inc. (2009): P99-228 - A Relative Bioavailability Study of 800 mg Gabapentin Tablets Versus 400 mg Gabapentin Capsules Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00864760). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864760	NCT00864760	A4	A4
1543	Actavis Inc. (2009): R01-080 - A Relative Bioavailability Study of 800 mg Gabapentin Tablets Under Non-Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00865059). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00865059	NCT00865059	A4	A4
1544	Actavis Inc. (2009): R01-079 - A Relative Bioavailability Study of 800 mg Gabapentin Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00865423). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00865423	NCT00865423	A4	A4
1545	Actavis Inc. (2009): P99-229 - A Limited Food Effect Study of 800 mg Gabapentin Tablets Versus 400 mg	NCT00865631	A4	A4

	Gabapentin Capsules - WHO ICTRP (NCT00865631). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00865631			
1546	Medical University of South Carolina (2009): HR # 18041 Gaba Bariatric - The Effect of Gabapentin on Acute Pain and PONV in Bariatric Surgical Patients - WHO ICTRP (NCT00886236). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00886236	NCT00886236	A1	A1
1547	Hamilton Health Sciences Corporation (2009): 07-215-THR - Multiple Doses of Gabapentin and Postoperative Morphine Consumption in Primary Hip Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT00889148). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00889148	NCT00889148	A1	A1
1548	Endo Pharmaceuticals (2009): EN3220-009 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Of Lidocaine Patch 5% Alone, Gabapentin Alone, And Lidocaine Patch 5% And Gabapentin In Combination For The Relief Of Pain In Patients With Diverse Peripheral Neuropathic Pain Conditions - WHO ICTRP (NCT00904202). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904202	NCT00904202	A1	A1
1549	Sunnybrook Health Sciences Centre (2009): 075-2005 - Does Postoperative Gabapentin Reduce Pain, Opioid Consumption & Anxiety & Have a Positive Effect on Health Related Quality of Life After Radical Prostatectomy? - WHO ICTRP (NCT00982800). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00982800	NCT00982800	A1	A1
1550	Pfizer (2009): A9451168 - An Open, Randomized, Crossover Study In Healthy Subjects To Assess The Bioequivalence Of Gabapentin Between Japanese Commercial Tablet And Japanese Commercial Image Liquid Formulation And The Effect Of Food On The Pharmacokinetics Of Japanese Commercial Image Liquid Formulation - WHO ICTRP (NCT00987779). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00987779	NCT00987779	A1	A1
1551	Tabriz University (2009): 883 - Comparative Effects of Single Dose Preemptive Gabapentin or Amitriptyline on Postoperative Pain and Opioid Consumption in Single Level Lumbar Laminectomy and Diskectomy: A Double Blind RCT With Placebo Control - WHO ICTRP (NCT01014520). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014520	NCT01014520	A1	A1
1552	GÃ¶teborg University (2009): 429-05 - Treatment of Ilioinguinal Entrapment Syndrome - a Randomised Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01020162). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01020162	NCT01020162	A1	A1
1553	Queen's University (2009): ANAE-128-06 - Preemptive Gabapentin Administration and Perioperative Plasma Concentrations With Cardiac Bypass - WHO ICTRP (NCT01022736). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT01022736	A1	A1

	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022736			
1554	The Hospital for Sick Children (2010): 1000013007 - Open Label Pilot Study of Gabapentin for the Treatment of Pruritus Caused by Burn Injuries in Children - WHO ICTRP (NCT01092520). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01092520	NCT01092520	A1	A1
1555	Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital (2010): 10-01 - The Effectiveness of a Pre-operative Single Dose Administration of Gabapentin for Management of Post-operative Pain Following Cesarean Section: a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-finding Study - WHO ICTRP (NCT01094925). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01094925	NCT01094925	A1	A1
1556	Good Samaritan Regional Medical Center, Oregon (2010): 04-01-2004 - Phase III Study of the Use of Gabapentin and Osteopathic Manipulative Medicine to Treat Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT01107574). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107574	NCT01107574	A1	A1
1557	Shahid Beheshti Medical University (2010): 8877 - The Effect of Gabapentin (Neurentin) and Pregabalin (Lyrica) in Pain Reduction After Photorefractive Keratectomy - WHO ICTRP (NCT01122004). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01122004	NCT01122004	A1	A1
1558	Johns Hopkins University (2010): NA_00036062 - Randomized, Comparative-effectiveness Study Comparing Epidural Steroid Injections to Conservative Management With Medications and Physical Therapy in Patients With Cervical Radiculopathy - WHO ICTRP (NCT01144923). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01144923	NCT01144923	A1	A1
1559	Prince of Songkla University (2010): GP180 - Gabapentin for Prophylaxis Intrathecal Morphine-Induced Pruritus After Orthopedics Surgery - WHO ICTRP (NCT01236859). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236859	NCT01236859	A1	A1
1560	Center for Clinical Studies, Texas (2010): CCS-06-001 - Reduction of Postherpetic Neuralgia in Herpes Zoster - WHO ICTRP (NCT01250561). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250561	NCT01250561	A1	A1
1561	McMaster University (2011): 07-215-TKR - Multiple Doses of Gabapentin and Postoperative Morphine Consumption in Total Knee Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT01307202). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01307202	NCT01307202	A1	A1
1562	XenoPort, Inc. (2011): 114111 - A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled, Crossover Study Assessing the Effect of 600 mg Gabapentin Enacarbil on Simulated Driving in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01411124). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT01411124	A1	A1

	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01411124			
1563	University at Buffalo (2011): NEU3280611A - Gabapentin's Effects on Insomnia in Patients With Recent Concussion - WHO ICTRP (NCT01421264). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421264	NCT01421264	A1	A1
1564	XenoPort, Inc. (2011): 115720 - A Double-Blind, 3-Part Crossover Study to Assess the Pharmacokinetics and Tolerability of Single Doses of Gabapentin Enacarbil and Morphine Administered Alone and in Combination in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01476124). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476124	NCT01476124	A1	A1
1565	XenoPort, Inc. (2012): 114112 - A Randomized, Double-blind, Single Dose Crossover Study to Assess the Effect of Gabapentin Enacarbil on Cardiac Conduction as Compared With Placebo and Moxifloxacin in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01516372). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01516372	NCT01516372	A1	A1
1566	Hospices Civils de Lyon (2012): 2012.737 - Treatment of Pendular Nystagmus With Gabapentin and Memantine in Patients With Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT01744444). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01744444	NCT01744444	A1	A1
1567	University Hospital, Ghent (2013): 2013-001157-27 EC/2013/210 - A Single Centre, Single-blind, Randomized, Two-part, 6-way Cross-over Study to Investigate the Individual Bioequivalence of GabasandozÂ® Relative to NeurontinÂ® in Healthy Volunteers. - WHO ICTRP (NCT01821235). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01821235	NCT01821235	A1	A1
1568	Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital (2013): 13-01 - Does a Perioperative Course of Gabapentin Improve Analgesia After Cesarean Delivery? A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01848119). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01848119	NCT01848119	A1	A1
1569	Pfizer (2013): A9451178 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Cross-over, Placebo-controlled, Multi-center, Single-dose, Clinical Trial to Assess the Next-Day Residual Effects of Gabapentin, Diphenhydramine and Triazolam on Simulated Driving Performance in Normal Volunteers - WHO ICTRP (NCT01888497). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888497	NCT01888497	A2	A2
1570	Rigshospitalet, Denmark (2013): Smerte1 - Multimodal Opiate-sparing Analgesia Versus Traditional Opiate Based Analgesia After Cardiac Surgery, a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01966172). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01966172	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01966172			
1571	Aga Khan University (2014): 173-SUR-ERC-10 - Gabapentin vs. Pregabalin for Post Operative Pain in Lumbar Microdiscectomy: a Randomized Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT02120703). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120703	NCT02120703	A1	A1
1572	Baylor College of Medicine (2011): H-28860 - Efficacy of Gabapentin in Prevention of Tourniquet Pain and Hypertension During Orif of Tibia Fracture Under General Anesthesia - WHO ICTRP (NCT01441531). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441531	NCT01441531	A1	A1
1573	Cleveland Sleep Research Center (2015): XP-IIT-0031 - Effects of Gabapentin Enacarbil on Intensity of Cortical Arousal, Heart Rate, Blood Pressure and Anterior Tibialis EMG Responses Associated With PLMs During Sleep in Patients With RLS Using a Novel Computer Assisted Scoring System - WHO ICTRP (NCT02424695). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02424695	NCT02424695	A1	A1
1574	Seoul National University Hospital (2014): SerialCataractGaba - The Effect of Pretreated Gabapentin on Hyeralgesia Occurring in the Second Operation in Staged Bilateral Cataract Surgery - WHO ICTRP (NCT02127853). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02127853	NCT02127853	A1	A1
1575	St. Antonius Hospital (2011): TKP-37796 - Comparison of Intra-articular Infiltration and Gabapentin With Epidural Analgesia After Total Knee Replacement Surgery - WHO ICTRP (NCT01489631). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489631	NCT01489631	A1	A1
1576	University of California, San Francisco (2005): H5636-26795-01 - Clinical Trial of Gabapentin to Improve Postoperative Pain in Surgical Patients - WHO ICTRP (NCT00221338). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221338	NCT00221338	A1	A1
1577	Codet Vision Institute (2010): GABA1 - The Role of Gabapentin in Postoperative Pain and Epithelialization After Photorefractive Keratectomy A Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled Study - WHO ICTRP (NCT01177514). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01177514	NCT01177514	A1	A1
1578	University at Buffalo (2013): 423140-2 - Effect of Maintenance Gabapentin Therapy on the Rate of Premature Birth in Women With Preterm Labor After Receiving Tocolysis. - WHO ICTRP (NCT02056899). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02056899	NCT02056899	A1	A1
1579	Beth Israel Deaconess Medical Center (2014): 2013P002024 - Vasomotor Symptoms and Cardiovascular Control - WHO ICTRP (NCT02202707). Stand des Eintrags: 03.08.2015.	NCT02202707	A1	A1

	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202707			
1580	Cedars-Sinai Medical Center (2010): Pro00019373 - Randomized, Double-Blinded, Placebo-controlled Study to Evaluate the Analgesic Efficacy of Oral Clonidine and Gabapentin as Part of a Multi-modal Analgesic Regimen for Preventing Pain After Arthroscopic Shoulder or Knee Surgery - WHO ICTRP (NCT01112878). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01112878	NCT01112878	A1	A1
1581	Gary Morrow (2001): CDR0000068780 NCI-P01-0183 URCC-U2101 - Control of Vasomotor Symptoms in Women Treated for Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT00022074). Stand des Eintrags: 02.10.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00022074	NCT00022074	A1	A1
1582	Doron Aframian (2014): gbvsam001-HMO-CTIL - Prospective, Cross Over Gabapentin vs Amitriptyline Study on Patients Suffering From Masticatory Muscle Pain - WHO ICTRP (NCT02339662). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339662	NCT02339662	A1	A1
1583	Southwest Hospital, China (2015): No.29SROSWH-2015 - A Randomized Controlled Trial to Compare the Efficacy of Medicine Conservative Treatment and Surgical Treatment for Symptomatic Sacral Perineurial Cysts (Tarlov Cysts) and the Applied Value of Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging (rfMRI). - WHO ICTRP (NCT02595190). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595190	NCT02595190	A1	A1
1584	Hallym University Medical Center (2015): HallymUMC - Comparison of the Prophylactic Anti-emetic Efficacy of Gabapentin and Ramosetron in Patients Undergoing Laparoscopic Gynecological Surgery - WHO ICTRP (NCT02617121). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617121	NCT02617121	A1	A1
1585	Reinier de Graaf Groep (2012): 2012-006-M - Local infiltration anesthesia in Total Knee Arthroplasty - LIA in total knee arthroplasty - WHO ICTRP (2012-001432-62). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001432-62-NL	2012-001432-62	A1	A1
1586	University of Kansas Medical Center (2009): 220081131 WMREF 80104-257 - Does Peri-Operative Gabapentin Reduce Chronic Post-Thoracotomy Pain? - WHO ICTRP (NCT00934193). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934193	NCT00934193	A1	A1
1587	Cairo University (2015): N-47-2014 - The Effects of Oral Gabapentin Premedication on Postoperative Nausea and Vomiting and Early Postoperative Recovery Profile in Pediatric Patients Undergoing Adenotonsillectomy - WHO ICTRP (NCT02384187). Stand des Eintrags: 04.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02384187	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384187			
1588	Astellas Pharma Inc (2016): 8825-CL-0005 - Long-term Study - Long-term Efficacy and Safety of Gabapentin Enacarbil in Japanese Restless Legs Syndrome Patients - WHO ICTRP (NCT02658188). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658188	NCT02658188	A1	A1
1589	Emory University (2014): IRB00069871 - Comparison of Gabapentin and Pregabalin for Cervical and Lumbar Radicular Pain - WHO ICTRP (NCT02064790). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064790	NCT02064790	A1	A1
1590	Assiut University (2015): IRB00008718/ reference no. 104 - Aprepitant Versus Gabapentin Prophylaxis for Postoperative Nausea and Vomiting in Laparoscopic Gynecological Surgeries - WHO ICTRP (NCT02525848). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525848	NCT02525848	A1	A1
1591	United States Naval Medical Center, San Diego (2015): NMCSD.2010.0123 - The Impact of Perioperative Gabapentin on Chronic Groin Pain After Inguinal Hernia Repair - WHO ICTRP (NCT02419443). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419443	NCT02419443	A1	A1
1592	The Hospital for Sick Children (2006): 1000008259 - Randomized Controlled Trial Comparing Gabapentin and Amitriptyline for the Treatment of Neuropathic Pain in Children and Adolescents - WHO ICTRP (NCT00312260). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00312260	NCT00312260	A1	A1
1593	University of Colorado, Denver (2012): 11-1687 - Preoperative Gabapentin for Reduction of Post-tonsillectomy Pain in Children - WHO ICTRP (NCT01707420). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01707420	NCT01707420	A1	A1
1594	CharitÃ© University Medicine Berlin (2010): 1210 - Effect of gabapentine as symptomatic therapy for cerebellar ataxia in degenerative and inflammatory CNS-disease - GABATAX - WHO ICTRP (2008-005167-33). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005167-33-DE	2008-005167-33	A1	A1
1595	Stanford University (2010): SU-02032010-4882 VAR0054 - Stanford Accelerated Recovery Trial (START) - WHO ICTRP (NCT01067144). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01067144	NCT01067144	A1	A1
1596	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2002): CDR0000069107 NCCTG-N00CB NCI-2012-02435 NCI-P01-0199 - A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Gabapentin in the Management of Hot Flashes in Men - WHO ICTRP (NCT00028574). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00028574	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028574			
1597	Theresa Zesiewicz (2014): RLS and Gabapentin or Horizant - Blinded, Randomized Study of Gabapentin (NeurontinÂ®) and Gabapentin Enacarbil (Horizantâ„¢) in Restless Leg Syndrome - WHO ICTRP (NCT02117076). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117076	NCT02117076	A1	A1
1598	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2001): CDR0000069098 NCCTG-CCC-0020 NCCTG-N00C3 NCI-P01-0196 - The Efficacy Of Gabapentin In The Management Of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial - WHO ICTRP (NCT00027963). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027963	NCT00027963	A1	A1
1599	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2004): CDR0000374993 NCCTG-N03C5 NCI-2012-02616 - A Phase III Randomized, Trial of Gabapentin Alone or in Conjunction With an Antidepressant in the Management of Hot Flashes in Women Who Have Inadequate Control With an Antidepressant Alone - WHO ICTRP (NCT00087399). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087399	NCT00087399	A1	A1
1600	Seoul National University Hospital (2010): Neuropathic pain 2010 - Gabapentin Versus Transdermal Fentanyl Matrix (TDF) for Chronic Neuropathic Pain (of Radicular Origin): A Multicenter Randomized, Parallel Group, Rater Blinded, Non-inferiority Trial - WHO ICTRP (NCT01127100). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127100	NCT01127100	A1	A1
1601	AssociaÃ§Ã£o Fundo de Incentivo Ã Pesquisa (2015): AFIP06/2015 - Acute Effects of Gabapentin on Polysomnography Parameters and on Hypothalamic-pituitary-adrenal, Hypothalamic-pituitary-gonadal and Somatotropic Axes During Sleep in Older Men: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02599701). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599701	NCT02599701	A1	A1
1602	PHARM â€“ Pharmaceutical Research Management srl (2016): GABA-1 - Randomized, double-blind, double-dummy, active controlled, multicentre, non-inferiority phase-III study to compare the pharmacokinetic, efficacy and safety of gabapentin liquid formulation to tramadol in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing moderate to severe chronic neuropathic or mixed pain. - Efficacy and safety study to compare gabapentin versus tramadol in paediatric patients - WHO ICTRP (2014-004851-30). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004851-30-NL	2014-004851-30	A1	A1

1603	Instituto de OftalmologÃa FundaciÃ³n Conde de Valenciana (2016): CXL-PAIN - Pain Management in Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus: Prospective Randomized Study - WHO ICTRP (NCT02867176). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867176	NCT02867176	A1	A1
1604	Hartford Hospital (2014): REAG00414HU - Decreasing Narcotics in Advanced Pelvic Surgery: A Randomized Study - WHO ICTRP (NCT02110719). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110719	NCT02110719	A1	A1
1605	Hvidovre University Hospital (2014): P2HNC01 - Clinical Trial With Lozenges as Local Anesthetic Treatment for Head/Neck Cancer Patients With Oral Mucositis - WHO ICTRP (NCT02252926). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252926	NCT02252926	A1	A1
1606	Rigshospital (2009): 2009292 - Effekten af Gabapentin pÃ¥ urin kateter gener hos patienter med et abdominalt aorta aneurisme som behandles med en endovaskulÃ¦r stent - WHO ICTRP (2009-013036-20). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013036-20-DK	2009-013036-20	A8	A8
1607	Rutgers, The State University of New Jersey (2012): 2011001012 - The Effect of Gabapentin on Postoperative Pain: a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01546857). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01546857	NCT01546857	A1	A1
1608	Ain Shams University (2016): AIN-02-01-2016 - Oral Gabapentin in Management of Chronic Pelvic Pain in Females: A Randomised Placebo-controlled Study. - WHO ICTRP (NCT02918760). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918760	NCT02918760	A1	A1
1609	Queen's University (Canada) (2009): ANAE-152-09 - A double-blind randomised controlled trial of triple versus double non-opioid therapy for post-surgical pain and functional recovery - WHO ICTRP (ISRCTN12723675). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12723675	ISRCTN12723675	A1	A1
1610	Texas Health Resources (2006): P768 - Preanalgesic Effect of Gabapentin in Total Knee Repair - WHO ICTRP (NCT00279487). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00279487	NCT00279487	A1	A1
1611	Department of Health (2005): N0263156073 - Randomised double blind placebo controlled trial of the efficacy of gabapentin in improving analgesia in patients undergoing hysterectomy receiving patients controlled analgesia - WHO ICTRP (ISRCTN54176811). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN54176811	ISRCTN54176811	A1	A1
1612	Department of Health (UK) (2003): N0547083244 - Study of effect of gabapentin on persistent pain after open inguinal	ISRCTN88541159	A1	A1

	hernia repair - WHO ICTRP (ISRCTN88541159). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN88541159			
1613	Michael E. Chua (2011): SLMC10-010 - Efficacy and Safety of Gabapentin in Treating Overactive Bladder - WHO ICTRP (NCT01486706). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01486706	NCT01486706	A1	A1
1614	Hospital Infantil Albert Sabin (2016): HOSPITALIAS - Placebo Controlled, Randomized,Gabapentin as Adjuvant for Postoperative Pain in Pediatric Orthopedic Surgery - WHO ICTRP (NCT03005483). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03005483	NCT03005483	A1	A1
1615	HOSPICES CIVILS DE LYON (2015): 69HCL14-0438 - TREATMENT OF PENDULAR NYSTAGMUS WITH GABAPENTIN AND MEMANTINE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS or OCULOPALATAL TREMOR: - WHO ICTRP (2014-005548-17). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005548-17-FR	2014-005548-17	A1	A1
1616	Pharmaleads SA (2014): PL37-C03-2013 - A 4 week phase 2a, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled add-on study into safety, tolerability and efficacy of 200 mg t.i.d. of PL37 in patients with peripheral neuropathic pain of diabetic origin treated with pregabalin or gabapentin. - WHO ICTRP (2013-004876-37). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004876-37-GB	2013-004876-37	A1	A1
1617	National Cancer Institute, Cairo University (2017): 201617009.2p - Attenuation of haemodynamic response to tracheal intubation with oral gabapentin and midazolam in breast cancer patients: a randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN15943548). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15943548	ISRCTN15943548	A1	A1
1618	The Second Affiliated Hospital & Yuying Childrenâ€™s Hospital of Wenzhou Medical University (9-18): - A comparison of gabapentin andketamine in acute andchronic pain after hysterectomy - WHO ICTRP (ChiCTR-IPC-15007155). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPC-15007155	ChiCTR-IPC-15007155	A1	A1
1619	Department of pain, the first affiliated hospital of Nanchang University (5-13): - Auxiliary treatment of the calcium channel alpha2-garma subunit inhibitors for postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-12002171). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002171	ChiCTR-TRC-12002171	A1	A1
1620	Gerencia de AtenciÃ³n Primaria de Mallorca (2013): PI12_01813 - Efficacy and safety of gabapentin versus placebo to prevent the incidence of PostHerpetic Neuralgia - WHO ICTRP (2013-000521-31). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2013-000521-31	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000521-31-ES			
1621	Vejle Hospital (2008): 57019085 - Et prospektivt randomiseret fase II studie til evaluering af Gabapentin - WHO ICTRP (2007-004791-39). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004791-39-DK	2007-004791-39	A8	A8
1622	The First Affiliated Hospital of Nanchang University (8-10): - The clinical observation of Zheng Qing Fen Tong Ning in treating herpetic neuralgia - WHO ICTRP (ChiCTR-IPR-17012328). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012328	ChiCTR-IPR-17012328	A1	A1
1623	VA Office of Research and Development (2005): CLNA-013-04S - Efficacy of Antidepressants in Chronic Back Pain - WHO ICTRP (NCT00108550). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108550	NCT00108550	A1	A1
1624	XenoPort, Inc. (2006): 111461 XP060 - A Long-Term Study of XP13512 Versus Placebo Treatment Assessing Maintenance of Efficacy and Safety in Patients With Restless Legs Syndrome. - WHO ICTRP (NCT00311363). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00311363	NCT00311363	A1	A1
1625	XenoPort, Inc. (2006): 111490 - An Open-Label, 52-Week Extension Study Assessing XP13512 Safety and Efficacy in Patients With Restless Legs Syndrome. - WHO ICTRP (NCT00333359). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333359	NCT00333359	A1	A1
1626	Eli Lilly and Company (2006): 10822 F1J-US-HMEZ - An Open-Label, Randomized Comparison of Duloxetine, Pregabalin, and the Combination of Duloxetine and Gabapentin Among Patients With Inadequate Response to Gabapentin for the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00385671). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00385671	NCT00385671	A1	A1
1627	The Scripps Research Institute (2006): NIAAAMAS014028 R37AA014028 - Gabapentin Treatment of Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00391716). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391716	NCT00391716	A1	A1
1628	The Scripps Research Institute (2006): 5R21DA020766-01 DA020766-01 - Gabapentin for Cannabis Withdrawal and Use - WHO ICTRP (NCT00395044). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395044	NCT00395044	A1	A1
1629	MedtronicNeuro (2006): 1622 - A Randomized Double Blind, Placebo-controlled, Dose Response Study of Intraspinal Gabapentin (MDT2004) in Subjects With Chronic, Intractable Pain. - WHO ICTRP (NCT00414466). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00414466	NCT00414466	A1	A1

1630	EpiCept Corporation (2007): EPC2007-02 - A Phase II, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Non-inferiority Trial of EpiCeptâ„¢ NP-1 Topical Cream (2% Ketamine / 4% Amitriptyline) vs. Oral Gabapentin in Postherpetic Neuralgia (PHN) - WHO ICTRP (NCT00475904). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475904	NCT00475904	A1	A1
1631	Pfizer (2007): A9451163 - Drug Use Investigation Of Gabapen - WHO ICTRP (NCT00567268). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00567268	NCT00567268	A5	A5
1632	Mayo Clinic (2007): 06-005262 07-000700 - Gabapentin for Smoking Abstinence - WHO ICTRP (NCT00578552). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578552	NCT00578552	A1	A1
1633	Michelle Kinney (2007): 05-004145 - Preoperative Gabapentin for Acute and Chronic Post-thoracotomy Analgesia: A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study - WHO ICTRP (NCT00588159). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00588159	NCT00588159	A1	A1
1634	Pfizer (2008): A9451162 - An Open-Label, Multicenter Study Evaluating, The Efficacy, Safety And Pharmacokinetics Of Gabapentin As Adjunctive Therapy In Pediatric Patients With Partial Seizures When Other Antiepileptics Do Not Provide Satisfactory Effects - WHO ICTRP (NCT00603473). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603473	NCT00603473	A1	A1
1635	XenoPort, Inc. (2008): 110527 - Study PXN110527: The Investigation of the Efficacy and Pharmacokinetics of XP13512 in Subjects With Neuropathic Pain Associated With Post-herpetic Neuralgia (PHN) Who Have Had an Inadequate Response to Gabapentin Treatment. - WHO ICTRP (NCT00617461). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00617461	NCT00617461	A1	A1
1636	Pfizer (2008): A9451165 - A 52 Weeks, Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Gabapentin As Adjunctive Therapy In Pediatric Patients Who Have Completed The 12 Weeks Treatment In Study A9451162 (NCT00603473) - WHO ICTRP (NCT00620555). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00620555	NCT00620555	A1	A1
1637	Janssen Korea, Ltd., Korea (2008): CR012967 ULT-KOR-06 - Comparison of the Effectiveness and Safety Between Tramadol 37.5 Mg/Acetaminophen 325mg And Gabapentin for The Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Multicenter, Randomized, Open Comparative Study - WHO ICTRP (NCT00634543). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634543	NCT00634543	A1	A1

1638	Depomed (2008): 81-0062 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Gabapentin Extended Release (G-ER) Tablets in the Treatment of Patients With Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00636636). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636636	NCT00636636	A1	A1
1639	University of Arkansas (2008): DPMCDA P50DA018197 - Sertraline Augmented With GABA Agents for Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT00654953). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654953	NCT00654953	A1	A1
1640	Women and Infants Hospital of Rhode Island (2008): 08-0057 - Comparison of Hypnotherapy Versus Gabapentin in the Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors or Women at Risk of Developing Breast Cancer. - WHO ICTRP (NCT00711529). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711529	NCT00711529	A1	A1
1641	Depomed (2008): 81-0058 BREEZE 1 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Gabapentin Extended Release (G-ER) Tablets in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women - WHO ICTRP (NCT00755417). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00755417	NCT00755417	A1	A1
1642	Depomed (2008): 81-0059 BREEZE 2 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Gabapentin Extended Release (G-ER) Tablets in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women - WHO ICTRP (NCT00777023). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777023	NCT00777023	A1	A1
1643	Pfizer (2008): A9451169 - A Post-Marketing Clinical Pharmacokinetics Study Of Gabapentin In Japanese Epileptic Subjects With Renal Impairment - WHO ICTRP (NCT00785772). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785772	NCT00785772	A4	A4
1644	Walter Reed Army Medical Center (2008): WRAMC WU# 08-6960 - Oral Gabapentin Versus Placebo for Treatment of Postoperative Pain Following Photorefractive Keratectomy: A Randomized, Double-masked, Single Center, Placebo-controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT00793910). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793910	NCT00793910	A1	A1
1645	Pfizer (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00855738). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855738	NCT00855738	A5	A5

1646	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2009): CDR0000634077 NCCTG-N08C3 NCI-2009-01110 - Phase III Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gabapentin for the Prevention of Delayed CINV (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting) in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT00880191). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880191	NCT00880191	A1	A1
1647	Case Western Reserve University (2009): NIH R01 EYO6717 NIHR01EY06717 - Investigation and Treatment of Ocular Motor Disorders: Cross-over Comparison of Gabapentin and Memantine as Treatment for Nystagmus - WHO ICTRP (NCT00928954). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00928954	NCT00928954	A1	A1
1648	Loma Linda University (2009): 59070 - Comparison of Oral Gabapentin and Pregabalin in Postoperative Pain Control After Photorefractive Keratectomy: a Prospective, Randomized Study. - WHO ICTRP (NCT00954187). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00954187	NCT00954187	A1	A1
1649	Faculdade de Medicina do ABC (2009): ABC-2009 - Clinical Trial of Gabapentin in the Prevention of Nausea Ond Vomiting Induced by Chemotherapy, a Randomized, Double-blind, Placebo Controled Study - WHO ICTRP (NCT01052844). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01052844	NCT01052844	A1	A1
1650	Pfizer (2010): A9001388 - A Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo And Active Controlled, 4-Way Crossover Methodology Study To Assess The Effect Of Gabapentin, Diphenhydramine And Morphine On Cold Pain In Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT01119222). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119222	NCT01119222	A1	A1
1651	Indiana University (2010): 0911-51 - Premedication With Single Dose Gabapentin to Improve Patient Tolerance in ERCP: A Double-Blind Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01143766). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01143766	NCT01143766	A2	A2
1652	University of California, Los Angeles (2010): R01 DA 05463 - Hyperalgesia in Methadone-Maintained Patients: Can it be Treated? - WHO ICTRP (NCT01210079). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01210079	NCT01210079	A1	A1
1653	University of Arkansas (2010): 112714 R01-DA010017-pilot R01DA010017 - Effects of Gabapentin Versus Placebo on Buprenorphine Detoxification of Opioid-dependent Individuals - WHO ICTRP (NCT01262092). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01262092	NCT01262092	A1	A1

1654	Merck KGaA (2010): 200057-500 - Neuropathic Pain Treatment Using F0434 vs. Gabapentin in Patients With Chronic Distal Diabetic Polyneuropathy: A Randomized, Controlled, Double-blind Study - WHO ICTRP (NCT01263132). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263132	NCT01263132	A1	A1
1655	XenoPort, Inc. (2011): 111462 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of XP13512 (GSK1838262) in Patients With Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT01332305). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332305	NCT01332305	A1	A1
1656	Merck KGaA (2011): EMR200054-603 CL028 - Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Group, Phase IV Study to Compare the Efficacy and Safety of Gabapentin/B-complex Versus Pregabalin in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT01364298). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364298	NCT01364298	A1	A1
1657	Depomed (2011): 81-0067 - A Phase 4, Open Label, Study of Safety and Effectiveness of GRALISEâ„¢(Gabapentin) Tablets in the Treatment of Patients With Postherpetic Neuralgia in Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT01426230). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426230	NCT01426230	A1	A1
1658	Pfizer (2011): A9451175 - Special Investigation Of Gabapen For Pediatric (Regulatory Post Marketing Commitment Plan) - WHO ICTRP (NCT01441401). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441401	NCT01441401	A1	A1
1659	XenoPort, Inc. (2012): 114025 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Parallel-Group Study to Compare the Efficacy, Tolerability, and Safety of 3 Doses of Gabapentin Enacarbil (GSK1838262) With Placebo in the Treatment of Subjects With Moderate-to-Severe Primary Restless Legs Syndrome (RLS) - WHO ICTRP (NCT01668667). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01668667	NCT01668667	A1	A1
1660	The Center for Clinical Research, Winston-Salem, NC (2013): IIR 2012-01 - Open Labeled, Non-randomized, Study of Efficacy and Safety of Gralise in Fibromyalgia Patients. - WHO ICTRP (NCT02052414). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052414	NCT02052414	A1	A1
1661	University of Rochester (2014): 46905 - Novel Topical Therapies for the Treatment of Genital Pain - WHO ICTRP (NCT02099006). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099006	NCT02099006	A1	A1

1662	University of Udine (Italy) (2012): MP17925 - Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for type II mixed cryoglobulinemia syndrome versus best available treatment: a phase III controlled study - WHO ICTRP (ISRCTN55287110). Stand des Eintrags: 02.11.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55287110	ISRCTN55287110	A1	A1
1663	Department of Orthopaedics, Zhujiang Hospital, Southern Medical University (2-09): - Clinical effect of the combined use of celecoxib and gabapentin on analgesia and inflammatory response in patients undergoing lumbar decompression surgery during perioperative period: a randomized controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-IOR-17013799). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-17013799	ChiCTR-IOR-17013799	A1	A1
1664	National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2001): NIDA-5-0012-7 Y01-5-0012-7 - CREST-I: Resperine, Gabapentin, or Lamotrigine vs. Placebo - WHO ICTRP (NCT00015106). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015106	NCT00015106	A1	A1
1665	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2003): R03 --9618 (completed 2005) R03DK055618 - Study of Gabapentin for the Pruritus of Cholestasis - WHO ICTRP (NCT00058890). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058890	NCT00058890	A1	A1
1666	National Institute of Mental Health (NIMH) (2004): 05-M-0006 050006 - The Effect of Gabapentin on Prefrontal GABA Concentration and Emotional Processing in Healthy Humans - WHO ICTRP (NCT00094510). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094510	NCT00094510	A1	A1
1667	National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2005): DPMC NIDA-15463-1 R01-15463-1 - Hyperalgesia in Methadone Patients: Can it be Treated? - WHO ICTRP (NCT00218374). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218374	NCT00218374	A1	A1
1668	Colleen Stockdale (2006): 200606748 IRB 20060674 RR00059 - Vulvar Pain: Treatment Trial Using Gabapentin-placebo in a Cross-over Design, Pilot Study. - WHO ICTRP (NCT00390013). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00390013	NCT00390013	A1	A1
1669	Wake Forest University (2008): 5R01NS057594 IRB00003943 - Three Way Interaction Between Gabapentin, Duloxetine, and Donepezil in Patients With Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00619983). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00619983	NCT00619983	A1	A1
1670	University of Oklahoma (2008): 14002 - An Investigation of Post-Operative Pain Scores and Analgesic Requirements After Ambulatory Inguinal Herniorrhaphy With Pre-Operative Gabapentin Therapy - WHO ICTRP (NCT00735124). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff:	NCT00735124	A1	A1

	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735124			
1671	The Scripps Research Institute (2009): 5R01DA026758-05 DA026758 - Gabapentin Treatment of Cannabis Dependence - WHO ICTRP (NCT00974376). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00974376	NCT00974376	A1	A1
1672	Dr. Kirk Brower (2009): 1R01AA016117-01A1 HUM00010947 - This is a Study Exploring the Reasons Why People With Alcohol Dependence Have Sleep Disturbances, and Whether or Not a Study Medication, Gabapentin, vs. Placebo, Affects Those Sleep Patterns. - WHO ICTRP (NCT01014533). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01014533	NCT01014533	A1	A1
1673	GlaxoSmithKline (2010): 114427 EPI40634 WEUSKOP4774 - Risk of Pancreatic Cancer and Renal Cancer in Patients Exposed to Gabapentin in the United Kingdom General Practice Research Database - WHO ICTRP (NCT01138124). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01138124	NCT01138124	A4	A4
1674	GlaxoSmithKline (2010): 114790 WEUSRTP4931 - Risk of Cancer in Patients Exposed to Gabapentin in the GPRD - WHO ICTRP (NCT01236053). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236053	NCT01236053	A4	A4
1675	University of Tennessee (2010): 10-00985-FB CSBrown Vulvodynia - A Controlled Trial of Gabapentin in Vulvodynia: Biological Correlates of Response - WHO ICTRP (NCT01301001). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301001	NCT01301001	A1	A1
1676	GlaxoSmithKline (2011): 115484 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Investigate the Effect of Donepezil and Gabapentin Combination on an Experimental Pain Model in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01485185). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485185	NCT01485185	A1	A1
1677	Johns Hopkins University (2011): NA_00047152 - Randomized, Double-blind, Comparative-effectiveness Study Comparing Epidural Steroid Injections to Gabapentin in Patients With Lumbosacral Radiculopathy - WHO ICTRP (NCT01495923). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495923	NCT01495923	A1	A1
1678	Texas Tech University Health Sciences Center (2012): L12-078 - Pain Control With Total Knee Replacement: Does Gabapentin Affect Narcotic Usage and Functional Outcome? A Randomized Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT01680549). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01680549	NCT01680549	A1	A1

1679	GlaxoSmithKline (2012): 116850 - Bioequivalence Study Between Two Medications for Administration of Oral Gabapentin in 300 mg Capsules in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01738893). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738893	NCT01738893	A1	A1
1680	Chicago Anesthesia Pain Specialists (2013): Advocate-IRB-5367 - Efficacy of Once Daily Gastroretentive Gabapentin (Gralise) in the Treatment of Post Amputation Pain - WHO ICTRP (NCT01776671). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776671	NCT01776671	A1	A1
1681	Children's Hospitals and Clinics of Minnesota (2014): CHC-IRGP-Gaba - A Comparison of Postoperative Tramadol/Gabapentin/Ibuprofen Versus Tramadol/Placebo/Ibuprofen in Children Undergoing Tonsillectomy - WHO ICTRP (NCT02076893). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076893	NCT02076893	A1	A1
1682	University of North Carolina, Chapel Hill (2014): 13-2669 - Effect of a Multimodal Pain Regimen on Pain Control, Patient Satisfaction and Narcotic Use in Orthopaedic Trauma Patients - WHO ICTRP (NCT02160301). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160301	NCT02160301	A1	A1
1683	Capital Medical University (2014): ky2013-008-01 - The Effects of Gabapentin Premedication on Postoperative Pain,Nausea,Vomiting and Sedation in Patients Undergoing Neurosurgery - WHO ICTRP (NCT02306278). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306278	NCT02306278	A1	A1
1684	Mayo Clinic (2014): 14-005288 - Gabapentin for Headache in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (NCT02330094). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02330094	NCT02330094	A1	A1
1685	Indiana University (2015): 1507497375 - Effect of Gabapentin on Postoperative Pain Control After a Cesarean Section - WHO ICTRP (NCT02490345). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02490345	NCT02490345	A1	A1
1686	Stanford University (2015): 34740 - Patient-Driven Analgesic Protocol Selection for Post-Cesarean Pain Management - WHO ICTRP (NCT02605187). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605187	NCT02605187	A1	A1
1687	XenoPort, Inc. (2015): XP108 - A Multicenter, Open-label, Single-dose Pharmacokinetic and Safety Evaluation of HORIZANT (Gabapentin Enacarbil Extended-release Tablets) in Adolescents Aged 13 to 17 Years Old With Moderate-to-severe Primary Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT02633657). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633657	NCT02633657	A1	A1

1688	State University of New York - Downstate Medical Center (2016): 926072 - Combination of Preoperative Gabapentin and TAP Blocks in Decreasing Postoperative Pain - WHO ICTRP (NCT02927405). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927405	NCT02927405	A1	A1
1689	Khon Kaen University (2016): HE571129 - Gabapentin Premedication to Reduce Postoperative Nausea and Vomiting in Surgical Patient Receiving Spinal Morphine - WHO ICTRP (NCT02944981). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944981	NCT02944981	A1	A1
1690	University of Illinois College of Medicine at Peoria (2016): 825977-4 - Multimodal Narcotic Limited Perioperative Pain Control With Colorectal Surgery as Part of an Enhanced Recovery After Surgery Protocol: A Randomized Prospective Single- Center Trial. - WHO ICTRP (NCT02958566). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02958566	NCT02958566	A1	A1
1691	Mount Sinai Hospital, Canada (2016): 16-0262-A - Gabapentin Reduces Opioid Use Postoperatively ("GROUP Study"): A Randomized Control Trial in Women Undergoing Reconstructive Pelvic Surgery - WHO ICTRP (NCT02999724). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999724	NCT02999724	A1	A1
1692	King Saud University (2017): E-13-902 - The Effect of Gabapentin on Postoperataive Pain ,Morphine Sparing Effect and Preoperative Anxiety in Bariatric Surgical Patients - WHO ICTRP (NCT03023501). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023501	NCT03023501	A1	A1
1693	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2017): 2017-012 - Effect of Early Use of Oxycodone During the Acute Phase of Herpes Zoster on Preventing Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT03120962). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03120962	NCT03120962	A1	A1
1694	Depomed (2017): GRAL-PX-8401 - A Phase 4, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Comparing Simulated Driving Performance, Daytime Sedation, and Cognition in Healthy Volunteers Taking Therapeutic Doses of GraliseÂ®, NeurontinÂ®, or LyricaÂ® - WHO ICTRP (NCT03179345). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179345	NCT03179345	A1	A1
1695	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (2017): TT-01 - Prevention Effect of Pregabalin on Postherpetic Neuralgia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03186443). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186443	NCT03186443	A1	A1

1696	Faculdade de CiÃªncias MÃ©dicas da Santa Casa de SÃ£o Paulo (2017): 56057116.0.0000.5479 - Prophylaxy of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Laparoscopic Surgery - WHO ICTRP (NCT03202459). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202459	NCT03202459	A1	A1
1697	Faculty of Medicine, Sousse (2017): Nakhli anesthesia sahloul - Effects of Preoperative Gabapentin Versus Pregabalin on Shoulder Pain After Laparoscopic Cholecystectomy. A Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03241875). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241875	NCT03241875	A1	A1
1698	Henry Ford Health System (2017): HFHS-Gabapentin/RT Study - Randomized Phase III, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Prophylactic Gabapentin for the Reduction of Radiation Therapy Induced Pain During the Treatment of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT03269344). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03269344	NCT03269344	A1	A1
1699	Chulalongkorn University (2017): PMNIDAT#xx/2012 - Efficacy of Gabapentin in Alcohol Dependency Treatment: a Double-blinded Randomized Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03274167). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03274167	NCT03274167	A1	A1
1700	Kuwait Specialized Eye Center (2017): kuwaiteyecenter01 - The Role of Gabapentin Oral Solution in Decreasing Desflurane Associated Emergence Agitation and Delirium in Children After Strabismus Surgery: A Prospective Randomized Double-blind Study - WHO ICTRP (NCT03347916). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347916	NCT03347916	A1	A1
1701	Tanta University (2015): Sherief Abd-Elsalam - Gabapentin in Treatment of Muscle Cramps in Patients With Liver Cirrhosis - WHO ICTRP (NCT02642484). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642484	NCT02642484	A1	A1
1702	St. Jude Children's Research Hospital (2012): NCI-2012-00413 TINALL - Therapeutic Interventions For Peripheral Neuropathy/Neuropathic Pain Induced By Vincristine Treatment For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) On Total XVI Protocol - WHO ICTRP (NCT01506453). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01506453	NCT01506453	A1	A1
1703	University of Vermont (2015): CHRMS: M13-226 - Pre-Emptive Analgesia in Ano-Rectal Surgery - WHO ICTRP (NCT02402543). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02402543	NCT02402543	A1	A1

1704	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2014): NCIG - 006 - Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety and Efficacy of HORIZANT (Gabapentin Enacarbil) Extended-Release Tablets for the Treatment of Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT02252536). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252536	NCT02252536	A1	A1
1705	ASOCIACIÃ“N INSTITUTO BIODONOSTIA (2012): IMPULPARK - Gabapentin int he disorder of the impulse control in the ParkinsonÂ´s Disease: multicentric study, double-blind, randomized, controlled with placebo. - IMULPARK - WHO ICTRP (2011-005839-91). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005839-91-ES	2011-005839-91	A1	A1
1706	Lucy A Wibbenmeyer (2010): 200909736 - The Effect of Neurontin on Pain Management in the Acutely Burned Patient - WHO ICTRP (NCT01265056). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01265056	NCT01265056	A1	A1
1707	Express Specialty Pharmacy (2015): 1960fp-expr-201501 - Prospective Analgesic Compound Efficacy (PACE) Study - WHO ICTRP (NCT02403687). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403687	NCT02403687	A1	A1
1708	Xinhua Hospital (affiliated with Shanghai Jiaotong University School of Medicine) (2018): XINHUA2018-02 - Clinical trial of effects of intramuscular diazepam in chronic postherpetic neuralgia - WHO ICTRP (ISRCTN12682696). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12682696	ISRCTN12682696	A1	A1
1709	ParsRoos Company (0-10): - Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of the Effect of Neurotec in Symptomatic Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (IRCT138802201044N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138802201044N3	IRCT138802201044N3	A1	A1
1710	Jundishapour Medical University (5-05): - Randomized placebo controlled clinical trial of the efficacy of Gabapentin on flushing in menopausal women - WHO ICTRP (IRCT201103011107N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201103011107N4	IRCT201103011107N4	A1	A1
1711	Ophthalmic Research Center (5-21): NCT01122004 - The effect of Gabapentin (Neurentin) and Pregabalin (Lyrica) in pain reduction after photorefractive keratectomy (PRK) - WHO ICTRP (IRCT1138901211180N12). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT1138901211180N12	IRCT1138901211180N12	A1	A1
1712	Mashhad University of Medical Sciences (1-09): - The Pattern of Opioid Withdrawal Signs and Symptoms in Three Groups: 1. Patients undergoing Clonidine Abstinence Therapy, 2. Patients on starting clinical dose of Methadone Maintenance Therapy (MMT), and 3. Patients admitted for short-time detoxification with Methadone in Opioid Addict Subjects who were Referred to Imam-Reza Hospital	IRCT138706121187N1	A1	A1

	Rehabilitation Center and Toxicology Ward â€“ Mashhad from November 2008 to October 2009 - WHO ICTRP (IRCT138706121187N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138706121187N1			
1713	Vice chancellor for research, Tabriz University of Medical Sciences (3-07): - The concurrence of upper limb myofascial pain syndrome with carpal tunnel syndrome and the effects of dry needling on the reduction of pain and improving function of these patients - WHO ICTRP (IRCT201602051292N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201602051292N4	IRCT201602051292N4	A1	A1
1714	Vice chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences (0-13): - Comparison the effect of Gabapentin, Ketamine, Entonox and Dexmedetomidine drugs in controlling pain of burn patients - WHO ICTRP (IRCT201605171310N10). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201605171310N10	IRCT201605171310N10	A1	A1
1715	Kermanshah University of Medical Sciences and Hhealth Services (2-24): - Comparison survey on adding celecoxib to gabapentin in decreasing postoperative pain - WHO ICTRP (IRCT138903301617N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138903301617N4	IRCT138903301617N4	A1	A1
1716	Bushehr University of Medical Sciences (3-01): - Comparison of Preemptive Effect of Gabapentine and Intra techal Fentanyl on Post operative Pain after Caesarean Surgery. - WHO ICTRP (IRCT201202241936N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202241936N8	IRCT201202241936N8	A1	A1
1717	Bushehr University of Medical Sciences (6-07): - The Comparison between the effect of preemptive Gabapentin and Fascia Iliaca block in reduction of postoperative pain of femoral shaft surgery - WHO ICTRP (IRCT201203021936N9). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203021936N9	IRCT201203021936N9	A1	A1
1718	Vice Chancellor for research, Guilan University of Medical Sciences (5-21): - Effect of Gabapentin on pain reduction after hysterectomy abdominal - WHO ICTRP (IRCT138803061946N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138803061946N2	IRCT138803061946N2	A1	A1
1719	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (0-20): - Gabapentin as a combination treatment with lithium in adolescents with bipolar disorder: a double- blind, randomized, placebo-controlled clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201010172000N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201010172000N4	IRCT201010172000N4	A1	A1
1720	Arak university of medical sciences (7-22): - The effect of gabapentin in controlling the nausea and vomiting after the laparoscopic cholecystectomy surgery - WHO ICTRP (IRCT201104042080N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018.	IRCT201104042080N5	A1	A1

	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104042080N5			
1721	Vice Chancellor for Research of Isfahan University of Medical Sciences (9-17): - Gabapentin in the treatment of opioid withdrawal - WHO ICTRP (IRCT138805102266N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138805102266N1	IRCT138805102266N1	A1	A1
1722	Isfahan University of Medical Sciences (8-10): - A comparative study of Pregabalin and gabapentin on the control of opioid withdrawal symptoms - WHO ICTRP (IRCT201707252266N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201707252266N7	IRCT201707252266N7	A1	A1
1723	Iran University of Medical Sciences (IUMS) (0-23): - The effect of adding oral gabapentin to morphine patient-controlled iv analgesia (PCIA) on pain after orthopedic surgery - WHO ICTRP (IRCT201010072366N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201010072366N3	IRCT201010072366N3	A1	A1
1724	Vice chancellor for research ,Iran University of Medical Sciences. (4-08): - Evaluation of the effects of gabapentin on pain relief after total abdominal hysterectomy - WHO ICTRP (IRCT201603172624N20). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201603172624N20	IRCT201603172624N20	A1	A1
1725	Deputy of research -Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences ,Yazd,Iran (2-11): - Comparison of efficacy of melatonin and gabapentin in reducing of pain and anxiety of lumbar puncture in children - WHO ICTRP (IRCT201112032639N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112032639N7	IRCT201112032639N7	A1	A1
1726	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences (4-23): - The effects of preoperative administration of oral gabapentin on postoperative pain after abdominal hysterectomy - WHO ICTRP (IRCT138810122963N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138810122963N1	IRCT138810122963N1	A1	A1
1727	Vice-chancelor for Research, Kashan University of Medical Sciences (6-01): - The post operative analgesic effect of gabapentine in patients undergoing abdominal hysterectomy. - WHO ICTRP (IRCT138903112967N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138903112967N2	IRCT138903112967N2	A1	A1
1728	Vice chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences (0-22): - A comparative study of the effects of paroxetine and gabapentin in the treatment of hot flashes in postmenopausal women - WHO ICTRP (IRCT201704143461N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201704143461N8	IRCT201704143461N8	A1	A1
1729	Vice chancellor for Research, Tehran University of Medical Sciences and Health Services (2-23): - Assessment of efficacy of Single dose of Gabapentin, immediately after the surgery in patients who have been undergoing internal	IRCT201108173773N3	A1	A1

	fixation of tibia under spinal anesthesia, in reducing acute post operative pain - WHO ICTRP (IRCT201108173773N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108173773N3			
1730	Physical medicine and rehabilitation researches center (1-18): - The efficacy of 100 and 300 mg gabapentin in the treatment of carpal tunnel syndrome - WHO ICTRP (IRCT201401144641N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201401144641N7	IRCT201401144641N7	A1	A1
1731	Arak University Medical of Sciences (4-29): - The efficacy of Gabapentin in the management of post menopausal sleep disorder and life quality - WHO ICTRP (IRCT201304184686N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201304184686N3	IRCT201304184686N3	A1	A1
1732	Arak University of Medical Sciences (1-03): - Comparison the effect of oral Gabapentin and oral ondansetron and oral Ginger to prevention nausea and vomiting after cesarean section by spinal anesthesia - WHO ICTRP (IRCT201401014686N10). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201401014686N10	IRCT201401014686N10	A1	A1
1733	Vice chancellery for research, Isfahan university of medical sciences (1-12): - The effect of Gabapentin (vs. placebo) in improvement of consciousness level of traumatic brain injury patients - WHO ICTRP (IRCT201009204786N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009204786N1	IRCT201009204786N1	A1	A1
1734	Deputy of research of Tehran university of medical sciences (8-20): - Comparison of antiemetic effects of gabapentin and dexametason in patient who are candidates of middle are surgery - WHO ICTRP (IRCT201208075225N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201208075225N2	IRCT201208075225N2	A1	A1
1735	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (5-14): - Study of Gabapentin effects on morphine consumption and pain after adult heart surgery - WHO ICTRP (IRCT201103065990N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201103065990N1	IRCT201103065990N1	A1	A1
1736	Tehran University of Medical Science (4-26): ACTRN12611000269932 - Perioperative Gabapentin for Prevention and Attenuation of Postoperative Shoulder Pain After Laparoscopic ovarivan cystectomy - WHO ICTRP (IRCT201103166076N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201103166076N1	IRCT201103166076N1	A1	A1
1737	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (4-09): - Compare 300 mg single dose of pregabalin whit 900 mg single dose of gabapentin in orthopedic closed leg fracture post operative pain control and complications check at two groups. - WHO ICTRP (IRCT201502126186N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT201502126186N7	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201502126186N7			
1738	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (3-10): - Comparison of the effect of a single dose of oral Pregabalin with single oral dose of gabapentin on acute pain management after tibia fixation surgery - WHO ICTRP (IRCT201502126186N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201502126186N8	IRCT201502126186N8	A1	A1
1739	Deputy of Research and Technology ,Ahvaz jondi shapor university of medical sciences (0-12): - Effect of preoperative oral Gabapentin in reduction of cardiovascular change and intraocular Pressure to laryngoscopy and intubation - WHO ICTRP (IRCT201104306338N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104306338N1	IRCT201104306338N1	A1	A1
1740	Vice chancellory for research, Shahrekord University of Medical Sciences (4-20): - To detect the efficacy of oral gabapentin on pain intensity in patients with acute low back pain patients - WHO ICTRP (IRCT201303096480N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201303096480N4	IRCT201303096480N4	A1	A1
1741	Iran University of Medical Sciences (2-07): - Comparison the effect of tolterodine and gabapentin in reducing pain and discomfort of catheter after Percutaneous nephrolithotomy surgery at Hashemi Nejad Hospital - WHO ICTRP (IRCT201204066504N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201204066504N3	IRCT201204066504N3	A1	A1
1742	Shahid Beheshti University of Medical Science (7-04): - Effects of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: A double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201106186829N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201106186829N1	IRCT201106186829N1	A1	A1
1743	Vice chancellor for research, Guilan University of Medical Science (5-30): - Comparison of efficacy of adding Gabapentin, or Celecoxib or combination of them to analgesic method in knee and shoulder arthroscopy - WHO ICTRP (IRCT201205217274N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201205217274N5	IRCT201205217274N5	A1	A1
1744	Kermanshah University of Medical Sciences (1-12): - The comparative study of combination Gabapentin and topiramate vs treatment alone topiramate or Gabapentin of painful diabetic neuropathy - WHO ICTRP (IRCT201108287432N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108287432N1	IRCT201108287432N1	A1	A1
1745	Vice-chancellor of research of Babol University of Medical Sciences (5-19): - Effects of Gabapentin on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (IRCT201203107752N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT201203107752N3	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1203107752N3			
1746	Sobhan Daru pharmaceutical company (8-10): - Bioequivalency study of two different gabapentin formulations - WHO ICTRP (IRCT201511058022N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1511058022N3	IRCT201511058022 N3	A4	A4
1747	Shahid Beheshti University of Medical Science (5-20): - Effects of single dose of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: A double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201404158151N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1404158151N6	IRCT201404158151 N6	A1	A1
1748	Sponsor name 1	IRCT201112078323 N1	A1	A1
1749	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences (2-01): - The clinical trial to compare the effect of laser therapy associated with drug therapy on relieving the most common orofacial pains in patients who have trigeminel neuralgia, atypical facial pain and myofacial pain dysfunction syndrome - WHO ICTRP (IRCT201201018585N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1201018585N1	IRCT201201018585 N1	A1	A1
1750	Iran University of Medical Sciences (6-08): - The effect of 100 mg preoperative Gabapentin on postoperative pain in morbid obese patients, candidates of laparoscopic gastric bypass referring to Rasool-e-Akram Hospital compared to placebo from 2013 to 2014 - WHO ICTRP (IRCT201405318588N19). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1405318588N19	IRCT201405318588 N19	A1	A1
1751	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (5-13): - The comparison of the efficacy of oral Gabapentin and Tramadol after elective abdominal hysterectomy pain in general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT201201108677N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1201108677N1	IRCT201201108677 N1	A1	A1
1752	Vice Chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (2-01): - Evaluating the effect of oral Gabapentin premedication upon bleeding and hemodynamic changes due to direct laryngoscopy and endotracheal intubation in patients candidate for septorinoplasty surgery - WHO ICTRP (IRCT201409288677N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1409288677N3	IRCT201409288677 N3	A1	A1
1753	Vice chancellor of Research the Technology, Hamadan University of Medical Sciences (2-31): - Effect of gabapentin on heart rate variability in diabetic painful peripheral neuropathy: a double blinded randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201212019014N14). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1212019014N14	IRCT201212019014 N14	A1	A1

1754	Vice-chancellor for Research the Technology, Hamadan University of Medical Sciences (8-26): - Effect of gabapentin versus capsaicin on heart rate variability in patients with diabetic painful peripheral neuropathy: a double blinded randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201308179014N18). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201308179014N18	IRCT201308179014N18	A1	A1
1755	Vice-chancellor for Research the Technology, Hamadan University of Medical Sciences (5-26): - Effect of oral gabapentin versus placebo on pain relief after gynecologic surgery: a triple blinded randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201402289014N28). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201402289014N28	IRCT201402289014N28	A1	A1
1756	Yazd Shadid Sadoughi University of Medical Science, Dental School (3-25): - The camparison of therapeutic effect of carbamazepine and combination therapy with gabapentin and baclofen, in the treatment of trigeminal neuralgia. - WHO ICTRP (IRCT201202219103N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202219103N1	IRCT201202219103N1	A1	A1
1757	Vice Chancellor for research? Guilan University of Medical Sciences (5-12): - The comparison between low dose of gabapentin and diclofenac on postoperative pain in patients undergoing abdominal hysterectomy with general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT2012111710089N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012111710089N2	IRCT2012111710089N2	A1	A1
1758	Research and Technology Center, Ahvaz JundiShapur University of Medical Sciences (0-17): - Evaluation of effectiveness of Gabapentin in lowering pain and Pethidine consumption in patients undergoing septal deviation surgery - WHO ICTRP (IRCT2012080510509N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012080510509N1	IRCT2012080510509N1	A1	A1
1759	Vice chancellor for research? Semnan University of Medical Sciences (1-15): - Comparison of fluoxetine and gabapentin in reducing hot flushing in menopaused women referred to gynecology clinic of Amir-Al-Momenin hospital in Semnan, 2011 - WHO ICTRP (IRCT2014092711019N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014092711019N3	IRCT2014092711019N3	A1	A1
1760	Arak University of Medical Science (9-27): - Gabapentin effect on preventing of nausea and vomiting in cesarean - WHO ICTRP (IRCT2013031211581N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013031211581N3	IRCT2013031211581N3	A1	A1
1761	Arak University of Medical Sciences,Vice chancellor for research (7-09): - comparing the effect of gabapentin and diclofenac as a oral prodrug on post operative pain dacryocystorhinostomy surgery under general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT2016061114056N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016061114056N7	IRCT2016061114056N7	A1	A1

1762	Vice chancellor for research of Kermanshah University of Medical Sciences (2-16): - Comparative study on the effect of neurotec with Gabapentin on the sensory symptoms of neuropathic diabetic patients - WHO ICTRP (IRCT20130812014333N79). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N79	IRCT20130812014333N79	A1	A1
1763	Guilan University of Medical Science, Vice Chancellor for Research (2-01): - Effect of gabapentin and acetapinophen susspention on postoperative pain after adenotonsilcetomy - WHO ICTRP (IRCT2016102115963N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160102115963N7	IRCT2016102115963N7	A1	A1
1764	Ghazvin University of Medical Science (9-21): - Comparison of gabapentin plus vitamin B - complex and gabapentin alone on pain after spinal - WHO ICTRP (IRCT2014040617138N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140404061713 8N1	IRCT2014040617138N1	A1	A1
1765	Tehran University of Medical Sciences (7-01): - A comparative study of the effect of melatonin, clonidine or gabapentin on reducing the preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy in Shariati Hospital in 1393 - WHO ICTRP (IRCT2014041217231N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140404121723 1N1	IRCT2014041217231N1	A1	A1
1766	Vice chancellor for research, Guilan University of Medical Sciences (5-30): - The effect of preemptive analgesia with (Gabapentine, Celecoxib, Acetaminophen) on pain and anxiety score after femoral fractures surgery - WHO ICTRP (IRCT2014051417681N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140514176 81N1	IRCT2014051417681N1	A1	A1
1767	Resurch Deputy Ahvaz Jondishapoor University of Medical Sciences (7-16): - Effects of Gabapentin on postoperative pain relife and opioid consumption after septal deviation surgery - WHO ICTRP (IRCT2014051817742N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140514051817742N1	IRCT2014051817742N1	A1	A1
1768	Vice-chancellery for Research, Birjand University of Medical Sciences (7-05): - A clinical trial on the effects of promethazine and gabapentin as pre-medication in reducing postoperative pain in 7- to 9-year-old patients undergoing tonsillectomy - WHO ICTRP (IRCT2017051517756N14). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170517517756N14	IRCT2017051517756N14	A1	A1
1769	Arak University of Medical Science,Office of Vice Chancellor for Research (7-06): - Efficacy of Gabapentin for Prevention of Postoperative Catheter-related Bladder Discomfort in Patients Undergoing open prostatectomy - WHO ICTRP (IRCT2014063017811N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140630178 11N4	IRCT2014063017811N4	A1	A1

1770	Mazandaran University Of Medical Science (1-24): - Comparison of nasal calcitonin and oral gabapentin effect on ability of daily skill patients with spinal canal stenosis - WHO ICTRP (IRCT2014091519185N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014091519185N1	IRCT2014091519185N1	A1	A1
1771	Vice-chancellor of Research and Technology of Ahvaz,Jundishapur University of Medical Sciences (8-12): - Comparative study of therapeutic effects of Gabapentin versus plasebo on Restless legs syndrome in hemodialysis patientes - WHO ICTRP (IRCT2014092319273N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014092319273N1	IRCT2014092319273N1	A1	A1
1772	Vice Chancellor for Research, Shiraz University of Medical Sciences (4-01): - Effect of preoperative oral gabapentin on post operative pain in opioid addicted patients - WHO ICTRP (IRCT2014122019470N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014122019470N4	IRCT2014122019470N4	A1	A1
1773	Mashhad University of Medical Sciences (3-28): - The effect of Acupuncture ,as a complementary medicine,in controlling pruritus in hemodialysis patients - WHO ICTRP (IRCT2016062720282N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016062720282N2	IRCT2016062720282N2	A1	A1
1774	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (4-02): - Comparison of oral melatonin premedication with gabapentin on pain and anxiety of patients in the phaco cataract surgery under local anesthesia with topical block - WHO ICTRP (IRCT2015031121436N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015031121436N1	IRCT2015031121436N1	A1	A1
1775	Vice Chancellor for research of Semnan University of Medical Sciences (3-13): - Comparison of sedative and analgesic effect of Gabapentin and Dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic surgery - WHO ICTRP (IRCT2016011822794N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016011822794N2	IRCT2016011822794N2	A1	A1
1776	Ilam University of Medical Sciences (9-18): - The Comparison Effect of Gabapentin , Celecoxib and Their Combination on Pain and Systemic Symptoms after laminectomy - WHO ICTRP (IRCT2015071222870N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015071222870N3	IRCT2015071222870N3	A1	A1
1777	Vice Chancellor for Research Affairs, Kermanshah University of Medical Sciences , Kermanshah Univers (7-03): - The effect and no effect of augmentation of Gabapentin and Memantine with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in treatment of patients with Obsessive Compulsive Disorder (OCD). - WHO ICTRP (IRCT2016062623705N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016062623705N6	IRCT2016062623705N6	A1	A1

1778	Iran University of Medical Sciences (1-19): - evaluation of the effect of acupuncture in control of the symptoms in patients with restless leg syndrome - WHO ICTRP (IRCT2015102724742N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015102724742N1	IRCT2015102724742N1	A1	A1
1779	Vice chancellor of resrearch, Urmia University Of Medical Sciences (5-21): - Evaluation of prophylactic effect of gabapentin on intrathecal fentanyl-induced pruritus in orthopedic patients - WHO ICTRP (IRCT2017033025600N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017033025600N4	IRCT2017033025600N4	A1	A1
1780	Vice chancellor for research, Shahed University (2-04): - Evaluation Of Topiramate Efficacy On Neuropathic Pain In Patients - WHO ICTRP (IRCT2016110330680N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016110330680N1	IRCT2016110330680N1	A1	A1
1781	Bakhtar Bioshimi Company (4-30): - Efficacy of Gabapentin for the Prevention of Paclitaxel Induced Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (IRCT2017021132494N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017021132494N1	IRCT2017021132494N1	A1	A1
1782	Vice Chancellor for research of ,Urmia University of Medical Sciences (6-24): - Comparison of Gabapentin, Pregabalin and placebo as premedication for attenuation of hemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation - WHO ICTRP (IRCT2017041133365N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017041133365N1	IRCT2017041133365N1	A1	A1
1783	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (7-23): - The effect of gabapentin capsules on reduction of nausea and vomiting after chemotherapy in patients admitted in adult hematology section in platinum- - WHO ICTRP (IRCT2017060734381N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017060734381N1	IRCT2017060734381N1	A1	A1
1784	Vice Chancellor for research of sabzevar University of Medical Science (9-17): - The efficacy of gabapentin after cesarean section in reducing post-cesarean pain in women with elective cesarean section and spinal anesthesia - WHO ICTRP (IRCT2017081635740N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017081635740N1	IRCT2017081635740N1	A1	A1
1785	Ahvaz Jundishapor University of Medical Sciences (1-19): - Comparison of Effects of melatonin and gabapentin on pain and anxiety following lumbar spine surgery - WHO ICTRP (IRCT2017100436566N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017100436566N1	IRCT2017100436566N1	A1	A1
1786	Ardabil University of Medical Sciences (2-13): - Comparison of the effectiveness of Gabapentin and Hydroxyzine in pruritus in dialysis patients - WHO ICTRP (IRCT20160318027097N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT20160318027097N7	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160318027097N7			
1787	Sabzevar University of Medical Sciences (1-30): - Comparison of the effect of gabapentin and evening primrose oil with gabapentin and placebo on the pain of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. - WHO ICTRP (IRCT20171212037853N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171212037853N1	IRCT20171212037853N1	A1	A1
1788	Washington University School of Medicine (2016): 201605121 - Perioperative Gabapentin Use In Head And Neck Mucosal Surgery Patients: A Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02926573). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926573	NCT02926573	A1	A1
1789	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
1790	Instituto de Investigaciones del SueÃ±o (2015): XP-IIT-0029 - Response to gabapentin enacarbil in two groups of RLS patients: Previously exposed to long-term treatment with dopaminergic agents versus dopaminergic treatment-naive patients. - WHO ICTRP (2014-005111-16). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005111-16-ES	2014-005111-16	A1	A1
1791	Shahroud University of Medical Sciences (2-05): - Compare the clinical efficacy of oral gabapentin and naproxen on the severity of bone and joint pain in brucellosis patients admitted in Imam Hossein hospitals of Shahroud on 2016-2017 - WHO ICTRP (IRCT20171124037609N1). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171124037609N1	IRCT20171124037609N1	A1	A1
1792	Ardabil University of Medical Sciences (2-17): - Evaluating the efficacy of duloxetine and gabapentin in pain reduction in patients with knee osteoarthritis - WHO ICTRP (IRCT20170716035126N2). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170716035126N2	IRCT20170716035126N2	A1	A1
1793	Tehran University of Medical Sciences (4-22): - A Randomized Placebo-Controlled Trial of gabapentin versus midazolam for Prevention of Post Operative Nausea and Vomiting after general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20170814035689N3). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170814035689N3	IRCT20170814035689N3	A1	A1
1794	Medical University of South Carolina (2005): 5R01AA009568-14 NIAAAANT09568-2005a NIH RO1 AA09568 - Gabapentin as an Adjunct to Naltrexone for Alcoholism - WHO ICTRP (NCT00183196). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183196	NCT00183196	A1	A1

1795	Oregon Health and Science University (2013): IRB00009681 - Pain Control in Pediatric Posterior Spine Fusion Patients: The Effect of Gabapentin on Post-operative Opioid Use and Patient Satisfaction - WHO ICTRP (NCT01977937). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977937	NCT01977937	A1	A1
1796	Mayo Clinic (2015): 14-008292 UL1TR000135 - A Prospective, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Early Diuresis Following Colorectal Surgery - WHO ICTRP (NCT02351934). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351934	NCT02351934	A1	A1
1797	University of Washington (2015): 9274 NCI-2015-00083 P30CA015704 - Randomized Placebo Control Trial of Perioperative Gabapentin to Reduce Total Analgesic Requirements in Patients Undergoing Radical Cystectomy - WHO ICTRP (NCT02355886). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02355886	NCT02355886	A1	A1
1798	Milton S. Hershey Medical Center (2015): 1183 - Administration of Pre-Operative Gabapentin to Patients Undergoing Laparoscopy: A Prospective Double-blinded, Placebo Controlled Randomized Study - WHO ICTRP (NCT02359110). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359110	NCT02359110	A1	A1
1799	SÃ£o Paulo State University (2016): OCTGab - Impact of Genetic Polymorphisms of OCT2 and OCTN1 on the Kinetic Disposition of Gabapentin in Patients Undergoing Chronic Use of the Drug - WHO ICTRP (NCT02977208). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977208	NCT02977208	A3	A3
1800	Hospital Authority, Hong Kong (2018): Gabapentin ACLR - Does Gabapentin Reduce Quadriceps Muscle Weakness After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction? A Randomised Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03496389). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03496389	NCT03496389	A1	A1
1801	Shanghai Zhongshan Hospital (2018): MAvsTOBA - Multimodal Analgesia Versus Traditional Opiate Based Analgesia and Cardiac Surgery Outcome - WHO ICTRP (NCT03521167). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03521167	NCT03521167	A1	A1
1802	St. Jude Children's Research Hospital (2013): PMVOC - Pain Management of Vaso-Occlusive Crisis in Children and Young Adults With Sickle Cell Disease - WHO ICTRP (NCT01954927). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954927	NCT01954927	A1	A1
1803	Islamic Azad University (6-10): - Effect Of Preemptive Gabapentin On Postoperative Pain Management After VATS Surgery - WHO ICTRP (IRCT20160813029327N12). Stand des Eintrags:	IRCT20160813029327N12	A1	A1

	01.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160813029327N12			
1804	Gorgan University of Medical Sciences (6-25): - Survey of effect of topical herbal medicine (neurohelp) on the treatment of diabetic neuropathy: a Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (IRCT20170422033566N2). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170422033566N2	IRCT20170422033566N2	A1	A1
1805	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-005548-17 69HCL14_0438 - Treatment of Pendular Nystagmus With Gabapentin and Memantine in Patients With Oculopalatal Tremor: a Controled Open-label Study - WHO ICTRP (NCT02466191). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466191	NCT02466191	A1	A1
1806	Vanderbilt University Medical Center (2017): 171688 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Gabapentin in the Post-cesarean Pain Management of Buprenorphine Patient - WHO ICTRP (NCT03335436). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03335436	NCT03335436	A1	A1
1807	Shanghai Tongji Hospital (8-24): - Clinical study of rapid remission of gastroesophageal reflux-induced chronic cough by gabapentin - WHO ICTRP (ChiCTR1800017944). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017944	ChiCTR1800017944	A1	A1
1808	Andrew A Herring (2018): - Ultrasound-guided (US) Serratus Anterior Plane Block (SAPB) for Acute Rib Fractures in the Emergency Department (ED) - WHO ICTRP (NCT03619785). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03619785	NCT03619785	A1	A1
1809	Mid Essex Hospital Services NHS Trust (UK) (2016): R&D 1012 - Study of fascia iliaca blocks vs. conventional local anaesthetic infiltrations for leg donor sites in burns patients â€“ pain scores and analgesic requirements - WHO ICTRP (ISRCTN82948372). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN82948372	ISRCTN82948372	A1	A1
1810	Vice chancellor for research of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences Department of Neuro (8-06): - Comparison the efficacy of Duloxetine versus Gabapantin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy - WHO ICTRP (IRCT20161023030455N2). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161023030455N2	IRCT20161023030455N2	A1	A1
1811	Artesh University of Medical Sciences (8-04): - Evaluation of the effectiveness of wrist mobilization compared with local corticosteroide injection in treatment of moderate carpal tunnel syndrome - WHO ICTRP (IRCT20180511039611N1). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180511039611N1	IRCT20180511039611N1	A1	A1
1812	Emory University (2016): IRB00084198 - Gabapentin as an Adjunct to Paracervical Block for Perioperative Pain	NCT02944656	A1	A1

	Management for Surgical Abortion: a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02944656). Stand des Eintrags: 02.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02944656			
1813	The Hospital for Sick Children (2008): 1000010379 - Analgesic Effects of Gabapentin After Scoliosis Surgery in Children - WHO ICTRP (NCT00684112). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684112	NCT00684112	A1	A1
1814	Ghada Mohammed AboelFadl (2017): Assuit universty - Oral Amantadine Versus Gabapentin to Attenuate the Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation and Their Effect on ÃŸ-endorphin - WHO ICTRP (NCT03172234). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03172234	NCT03172234	A1	A1
1815	Hospital Infantil Albert Sabin (2018): HOSPITALIAS2 - Use of Gabapentin as Preanesthetic Medication in Oncologic Children Undergoing in Fast Procedures With Sevofluran - WHO ICTRP (NCT03681574). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03681574	NCT03681574	A1	A1
1816	West China Hospital, Sichuan University (9-26): - Multimodal pain management after spinal surgery for pediatric and adolescent spinal malformation - WHO ICTRP (ChiCTR1800018594). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018594	ChiCTR1800018594	A1	A1
1817	Hamedan University of Medical Sciences (9-18): - Comparison of oral Mirtazapine and oral Gabapentin in treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients - WHO ICTRP (IRCT20150629022965N20). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150629022965N20	IRCT20150629022965N20	A1	A1
1818	Shahre-kord University of Medical Sciences (9-18): - Evaluating the effect of Gabapentin in improving symptoms of functional dyspeptic patients resistant to routine treatments - WHO ICTRP (IRCT20120709010222N19). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120709010222N19	IRCT20120709010222N19	A1	A1
1819	Denver Health and Hospital Authority (2016): 16-1170 - A Multicenter, Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Gabapentin vs. Placebo for Adjuvant Pain Control Following Acute Rib Fractures - WHO ICTRP (NCT02856750). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856750	NCT02856750	A1	A1
1820	Ghoum University of Medical Sciences (0-13): - Investigation of the Effect of Abzan(Foot bath) on lower extremity pain in Patients with distal diabetic neuropathy. - WHO ICTRP (IRCT20180912041016N1). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180912041016N1	IRCT20180912041016N1	A1	A1

1821	Department of Rehabilitation Medicine Port Kembla Hospital (2018): None - A pilot series of n-of-1 randomised controlled trials to compare pregabalin and gabapentin in persistent neuropathic pain. - WHO ICTRP (ACTRN12618001762246). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001762246	ACTRN12618001762246	A1	A1
1822	Wake Forest University Health Sciences (2014): IRB00028525 - A Feasibility Study: Understanding and Altering Pain Expectations in Subjects With Osteoarthritis of the Knee or Hip - WHO ICTRP (NCT02155257). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155257	NCT02155257	A1	A1
1823	Duke University (2016): Pro00063872 - Gabapentin as an Adjunct to Perioperative Pain Management Regimens for Uterine Aspiration: a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02725710). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725710	NCT02725710	A1	A1
1824	University of Balamand (2018): 064-17/717 - Comparison of Gabapentin With Doxepin in the Management of Uremic Pruritus: Pilot Study - WHO ICTRP (NCT03758079). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03758079	NCT03758079	A1	A1
1825	Xinhua Hospital affiliated with Shanghai Jiaotong University School of Medicine (2018): XINHUA2018-03 - Clinical study of effects of oral administration of bulleyaconitine A in postherpetic neuralgia - WHO ICTRP (ISRCTN16975505). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16975505	ISRCTN16975505	A1	A1
1826	Hamedan University of Medical Sciences (1-09): - Effect of Gabapentin and Pregabalin premedication versus placebo on pain after septoplasty with and without turbinoplasty: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N248). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N248	IRCT20120215009014N248	A1	A1
1827	Kermanshah University of Medical Sciences (2-08): - The Effect of a single preoperative dose of300 mg Gabapentin on Postoperative Pain in Rhinoplasty - WHO ICTRP (IRCT20130812014333N107). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N107	IRCT20130812014333N107	A1	A1
1828	Semnan University of Medical Sciences (2-28): - The effect of Crocus sativus L. (saffron) on patients with chemotherapy-induced neuropathy; A clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20180119038433N1). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180119038433N1	IRCT20180119038433N1	A1	A1
1829	Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (1-19): - A study for therapeutic effect and mechanism of botulinum toxin A on postherpetic neuralgia - WHO ICTRP (ChiCTR1900020798). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	ChiCTR1900020798	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900020798			
1830	Gorgan University of Medical Sciences (1-08): - A comparison between leech therapy and medical treatment on clinical symptoms severity as well as nerve and muscle cord changes of patients with carpal tunnel syndrome in moderate grade. - WHO ICTRP (IRCT20180909040977N1). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180909040977N1	IRCT20180909040977N1	A1	A1
1831	Astellas Pharma Inc (2013): 8825-CL-0103 - Post-marketing Clinical Study of Gabapentin Enacarbil ?Non-blinded Study in Restless Legs Syndrome (RLS) Patients With Moderate Renal Impairment? - WHO ICTRP (NCT01981941). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981941	NCT01981941	A1	A1
1832	Henry Ford Health System (2019): 123191 - Traditional vs. Nonopioid Analgesia After Rotator Cuff Repair - WHO ICTRP (NCT03818919). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818919	NCT03818919	A1	A1
1833	Henry Ford Health System (2019): 123192 - Traditional vs. Nonopioid Analgesia After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction - WHO ICTRP (NCT03818932). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818932	NCT03818932	A1	A1
1834	Henry Ford Health System (2019): 1231914 - Traditional vs. Nonopioid Analgesia After Labral Surgery - WHO ICTRP (NCT03825809). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03825809	NCT03825809	A1	A1
1835	Seoul National University Hospital (2019): JHSeo_gabapentin - The Effect of Gabapentin Pretreatment on Hyperalgesia in Elderly Patients Undergoing Staged Bilateral Cataract Operations - WHO ICTRP (NCT03826615). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03826615	NCT03826615	A1	A1
1836	Medical University of South Carolina (2005): 15844 - A Double Blind Evaluation of Flumazenil and Gabapentin for the Treatment of Alcohol Withdrawal and Relapse Prevention - WHO ICTRP (NCT00262639). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262639	NCT00262639	A1	A1
1837	University Hospital, Ghent (2018): AZGS2017112 - Multi-centre, Double-blind, Randomized-controlled Trial to Study the Efficacy and Safety of Gabapentin to Reduce Strong Opioid Use in Treatment of Radiation-induced Pain in Head and Neck Cancer Patients During Curative Radio(Chemo)Therapy. - WHO ICTRP (NCT03747562). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03747562	NCT03747562	A1	A1
1838	Henry Ford Health System (2019): 123193 - Traditional vs. Nonopioid Analgesia After Arthroscopic Meniscus Surgery - WHO ICTRP (NCT03820193). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT03820193	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820193			
1839	Esfahan University of Medical Sciences (8-07): - Comparison of the prophylactic effects of gabapentin, pregabalin and oral celecoxib and placebo on controlling of postoperative pain in orthopaedic lower extremities surgery with spinal anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20180722040557N1). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180722040557N1	IRCT20180722040557N1	A1	A1
1840	Korea Institute of Oriental Medicine (7-12): - Electroacupuncture for Painful Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (KCT0000789). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000789	KCT0000789	A1	A1
1841	Masaryk University (2017): GNB-2015 - The Effect of Gabapentin Used as a Preemptive to the Emergence and Development Chronic Neuropathic Pain in Patients After Spinal Cord Trauma - WHO ICTRP (NCT03255330). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255330	NCT03255330	A1	A1
1842	Medical College of Wisconsin (2008): 06/71,GC 138 - Perioperative Use of Gabapentin To Decrease Opioid Requirements in Pediatric Spinal Fusion Patients - WHO ICTRP (NCT00726999). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726999	NCT00726999	A1	A1
1843	Islamic Azad University (2-28): - Assessment the effect of Gabapentin as an assistive treatment in chronic nonbacterial prostatitis - WHO ICTRP (IRCT20180103038196N7). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180103038196N7	IRCT20180103038196N7	A1	A1
1844	Department of Hospital Pharmacy (2009): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000002708). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002708	JPRN-UMIN000002708	A1	A1
1845	RIKEN (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006795). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006795	JPRN-UMIN000006795	A1	A1
1846	Higashi Omiya General Hospital (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000009234). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009234	JPRN-UMIN000009234	A1	A1
1847	General Hospital of Southern Theater Command, PLA (4-16): - Preoperative Gabapentin Administration Improves Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Radical Resection of Colorectal Cancer - WHO ICTRP (ChiCTR1900022555). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022555	ChiCTR1900022555	A1	A1
1848	General Hospital of Southern Theater Command, PLA (4-16): - Evaluation for the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after anorectal	ChiCTR1900022554	A1	A1

	surgery - WHO ICTRP (ChiCTR1900022554). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900022554			
1849	New York State Psychiatric Institute (2007): 4906/#5998R K23DA021209 - A Randomized Controlled Pilot Trial of Gabapentin for the Treatment of Benzodiazepine Abuse in Methadone Maintenance Patients - WHO ICTRP (NCT00420771). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420771	NCT00420771	A1	A1
1850	New York State Psychiatric Institute (2010): #6123 - Gabapentin for Abstinence Initiation in Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT01141049). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01141049	NCT01141049	A1	A1
1851	New York State Psychiatric Institute (2013): 6740 - Gabapentin Treatment of Benzodiazepine Dependence - WHO ICTRP (NCT01893632). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01893632	NCT01893632	A1	A1
1852	Artesh University of Medical Sciences (4-23): - Evaluation of efficacy of Manipulation in patients with subacute and chronic radicular low back pain in 501 hospital in 1396. - WHO ICTRP (IRCT20190109042315N1). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190109042315N1	IRCT20190109042315N1	A1	A1
1853	Kermanshah University of Medical Sciences (4-22): - A comparative study of the effect of gabapentin with and without high doses of vitamin C on the reduction of morphine consumption after lumbar disc surgery - WHO ICTRP (IRCT20130812014333N119). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130812014333N119	IRCT20130812014333N119	A1	A1
1854	Mashhad University of Medical Sciences (5-12): - Comparison of the effect of oral gabapentin with a dose of intravenous acetaminophen on pain after knee arthroplasty - WHO ICTRP (IRCT20190430043424N1). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190430043424N1	IRCT20190430043424N1	A1	A1
1855	Kobe University Hospital (2010): - Gabapentin for the treatment of pain related to radiation induced mucositis in patients with head and neck cancer - Gabapentin for the treatment of pain related to radiation induced mucositis in patients with head and neck cancer - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000003012). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003012	JPRN-UMIN000003012	A1	A1
1856	University of Southern California (2016): HS-16-00739 - A Randomized Double-blinded Study to Evaluate Preincisional Dextromethorphan in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty and Its Effect on Postoperative Opioid Use - WHO ICTRP (NCT02987920). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987920	NCT02987920	A1	A1

1857	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2012): 1112M07943 - Placebo Controlled Trial Evaluating Gabapentin for the Treatment of Small Fiber Neuropathic Pain in Patients With Fabry Disease - WHO ICTRP (NCT01588314). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588314	NCT01588314	A1	A1
1858	Brigham and Women's Hospital (2017): OpioidNeurontinTKR - Gabapentin Regimens and Their Effects on Opioid Consumption - WHO ICTRP (NCT03334903). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334903	NCT03334903	A1	A1
1859	Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (2019): Nil known XINHUA2019-01 - Epidural hydromorphone vs epidural morphine for the management of pain in patients between 60 to 80 years old with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, parallel-controlled, non-inferiority study - WHO ICTRP (ISRCTN17538725). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17538725	ISRCTN17538725	A1	A1
1860	Primary Care Management of Mallorca (Gerencia de AtenciÃ³n Primaria de Mallorca) (Spain) (2013): PI12_01813 - Efficacy and safety of gabapentin versus placebo to prevent the incidence of PostHerpetic Neuralgia: a double-blinded clinical trial - WHO ICTRP (ISRCTN79871784). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN79871784	ISRCTN79871784	A1	A1
1861	University of Wisconsin, Madison (2013): 2012-0538 2017-0712 - ACL Repair and Multimodal Analgesia - WHO ICTRP (NCT01868425). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868425	NCT01868425	A1	A1
1862	Natalia Valadares de Moraes (2017): GBPDIABETCET - Gabapentin Kinetic Disposition and Renal Excretion: Role of Transporters for Organic Cations and the Effect of Glycemic Control in Patients With Neuropathic Pain. - WHO ICTRP (NCT03047278). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047278	NCT03047278	A1	A1
1863	University Hospital, Lille (2017): 2014-005226-35 2014_12 - Perioperative Gabapentin for Chronic Post-thoracotomy Pain: a Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Study. - WHO ICTRP (NCT03158376). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158376	NCT03158376	A1	A1
1864	Rothman Institute Orthopaedics (2019): 2019MAUSTKA - The Effect of Prolonged Multimodal Analgesic Regimen on Post Hospital Discharge Opioid Use and Pain Control After Primary Total Knee Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT04003350). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04003350	NCT04003350	A1	A1

1865	Basak Altiparmak (2018): None - Effect of Melatonin on the Daytime Sleepiness side-effect of Gabapentin in Adult Patients With Neuropathic Pain - WHO ICTRP (ACTRN12618000522213). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000522213	ACTRN12618000522213	A1	A1
1866	University of Missouri-Columbia (2015): 0046783 - To Examine the Effect of Horizant (Gabapentin Enacarbil) in Primary Restless Legs Syndrome (RLS) Patients Who Are on Dopaminergic Agents and Exhibiting Augmentation - WHO ICTRP (NCT02642315). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642315	NCT02642315	A1	A1
1867	Children's Healthcare of Atlanta (2017): CHOA IRB 15-094 - Gabapentin Premedication for Pediatric Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Randomized Control Trial - WHO ICTRP (NCT03417479). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03417479	NCT03417479	A1	A1
1868	Gillette Children's Specialty Healthcare (2012): 112909 - A Phase II, Randomized, Placebo-controlled, Double Blind, Cross-over, Study of the Effects of Gabapentin on Chronic Irritability in Neurologically Impaired Children - WHO ICTRP (NCT01675960). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01675960	NCT01675960	A1	A1
1869	Massachusetts General Hospital (2014): 2013P002196 5U01AG032700-05 - Pilot Study to Assess Tolerability and Preliminary Efficacy of a Titrated Dose of Gabapentin up to 600mg Administered at Bedtime for Insomnia Symptoms and Nighttime Vasomotor Symptoms (VMS) in Peri- and Postmenopausal Women With VMS. - WHO ICTRP (NCT02040532). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040532	NCT02040532	A1	A1
1870	Medical University of South Carolina (2015): Pro00032587 - Gabapentin for Relapse Prevention: Alcohol Withdrawal Effects - WHO ICTRP (NCT02349477). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349477	NCT02349477	A1	A1
1871	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2015): NCI-2015-00750 P30CA068485 VICC HN 1541 - A Randomized Phase III Trial of Gabapentin Versus Standard of Care for Prevention and Treatment of Mucositis in Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Undergoing Primary or Adjuvant Chemoradiation - WHO ICTRP (NCT02480114). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480114	NCT02480114	A1	A1
1872	Hospital Italiano de Buenos Aires (2016): 2575 - Persistent Postoperative Pain Incidence With Long Term Perioperative Gabapentin Used - WHO ICTRP (NCT02693821). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693821	NCT02693821	A1	A1

1873	University of Florida (2016): IRB201600316 - Evaluation of Ketamine and Multi-modal Analgesics for Postoperative Analgesia, Opioid Sparing, and Early Extubation in ICU Compared With Conventional Analgesia - WHO ICTRP (NCT02815111). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815111	NCT02815111	A1	A1
1874	Massachusetts General Hospital (2016): ksn17 - Gabapentin as a Pre-emptive Analgesic in Oral and Maxillofacial Surgical Procedures - WHO ICTRP (NCT02957097). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02957097	NCT02957097	A1	A1
1875	Astellas Pharma Inc (2017): 8825-CL-0101 - Gabapentin Enacarbil Post-marketing Clinical Study A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study in Subjects With Restless Legs Syndrome. - WHO ICTRP (NCT03053427). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03053427	NCT03053427	A1	A1
1876	Medical University of South Carolina (2017): 69905 R21DA04391701A1 - Gabapentin for Bipolar & Cannabis Use Disorders - WHO ICTRP (NCT03334721). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334721	NCT03334721	A1	A1
1877	Centro Hospitalar do Porto (2018): 2017 - 130 (111-DEFI/104-CES) - Use of Preoperative Gabapentin in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy - WHO ICTRP (NCT03583892). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583892	NCT03583892	A1	A1
1878	Children's Healthcare of Atlanta (2018): IRB 18-052 - Gabapentin Premedication to Reduce Postoperative Pain for Pediatric Tonsillectomy/Adenoidectomy: Randomized Control Trial - WHO ICTRP (NCT03625011). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03625011	NCT03625011	A1	A1
1879	Inova Health Care Services (2018): 18-3002 - A Pilot Study Comparing the Effectiveness of an Opioid- Sparing Analgesic Regimen and an Opioid Based Regimen on Post-Operative Pain Control in Cardiac Surgery Patients (INOVA OPIOID - WHO ICTRP (NCT03679013). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679013	NCT03679013	A1	A1
1880	Shiraz University of Medical Sciences (6-29): - Comparative effect of Melatonin, Gabapentin and Dexmedetomidine on post-operative pain and anxiety in patients undergoing laminectomy - WHO ICTRP (IRCT20141009019470N82). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141009019470N82	IRCT20141009019470N82	A1	A1
1881	Iran University of Medical Sciences (6-16): - Efficacy of premedication with dextromethorphan and gabapentin alone or in combination for postoperative pain management in ACL and PCL knee arthroscopy with general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20141127020112N9). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT20141127020112N9	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141127020112N9			
1882	Hamedan University of Medical Sciences (5-17): - Effect of gabapentin versus placebo on headache after spinal anesthesia in women after elective cesarean section: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N279). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N279	IRCT20120215009014N279	A1	A1
1883	Rasht University of Medical Sciences (5-27): - A Comparison of the Effectiveness of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Duloxetine on Diabetic Peripheral Neuropathic pain - WHO ICTRP (IRCT20110413006186N13). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110413006186N13	IRCT20110413006186N13	A1	A1
1884	National Eye Institute/National Institutes of Health (USA) (2009): 2003-057 - Comparison of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus: a double-blind cross-over study with each patient serving as their own control - WHO ICTRP (ISRCTN57618066). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN57618066	ISRCTN57618066	A1	A1
1885	Ohio State University (2018): 2017H0466 - A Prospective Randomized Double Blind Trial to Assess the Effect of a Single Preoperative Dose of Gabapentin on Postoperative Opioid Consumption in Patients Undergoing Rhinoplasty - WHO ICTRP (NCT03498261). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498261	NCT03498261	A1	A1
1886	The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (9-26): - Fire acupuncture for postherpetic neuropain: a multicenter randomized controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR1900026202). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026202	ChiCTR1900026202	A1	A1
1887	The Second Xiangya Hospital of Central South University (9-18): - Effect of preemptive analgesia with gabapentin and taylorin on perioperative analgesia and postoperative recovery in patients undergoing elective general anesthesia with double-port thoracoscopic lobectomy - WHO ICTRP (ChiCTR1900026013). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900026013	ChiCTR1900026013	A1	A1
1888	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - WHO ICTRP (NCT03689114). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
1889	James Cook University Hospital (2018): IRAS242926 - Feasibility of Delivering Enhanced Recovery After Cardiac Surgery - WHO ICTRP (NCT03859102). Stand des	NCT03859102	A1	A1

	Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859102			
1890	Arak University of Medical Sciences (7-21): - Comparison of two oral precursors of melatonin and gabapentin in female candidates for cesarean section under spinal anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20190120042432N1). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190120042432N1	IRCT20190120042432N1	A1	A1
1891	Tabriz University of Medical Sciences (9-05): - The study of efficacy of memantin on nouropathy in diabetic patients-double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20180404039187N5). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180404039187N5	IRCT20180404039187N5	A1	A1
1892	Alborzdarou Pharm. Co. (9-06): - A randomized, open label, two treatments, two periods, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Gabapentin 300mg capsule of Alborzdarou Pharm Co., IRAN in comparison of Neurontin 300mg capsule of PFIZER in 24 healthy adult subjects under fasting condition - WHO ICTRP (IRCT20190706044111N6). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190706044111N6	IRCT20190706044111N6	A1	A1
1893	Roswell Park Cancer Institute (2015): I 262314 NCI-2015-01338 P30CA016056 - Analysis of Analgesia Regimens During Concurrent Chemoradiation for Head and Neck Cancer: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT02531906). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531906	NCT02531906	A1	A1
1894	Pharmaceutical Research Management srl (2016): 2014-004851-30 - Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active Controlled, Multicentre, Non-inferiority Phase-III Study to Compare Gabapentin Liquid Formulation to Tramadol in Children Experiencing Moderate to Severe Chronic Neuropathic or Mixed Pain - WHO ICTRP (NCT02722603). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722603	NCT02722603	A1	A1
1895	Rajavithi Hospital (2018): GabaCele - Comparison of Effectiveness of Preoperative Gabapentin With Celecoxib in Reducing Acute Postoperative Pain in Abdominal Hysterectomy, A Randomized Double Blindcontrolled Trial - WHO ICTRP (NCT03672162). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672162	NCT03672162	A1	A1
1896	Francisco Unda Solano (2019): CE0072015-02-01 - Pain Reduction and Changes in Upper Limb Function Produced by Physiotherapy, Ibuprofen Arginine, Gabapentin and the Absence of Treatment, in Carpal Tunnel Syndrome - WHO ICTRP (NCT04025203). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025203	NCT04025203	A1	A1
1897	University of Edinburgh (2012): 12/SS/0005 ISRCTN70960777 - GaPP: comparing gabapentin and placebo for Pelvic Pain - WHO ICTRP (2011-005494-22). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2011-005494-22	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005494-22-GB			
1898	University of Texas at Austin (2017): 2016-09-0152 R01AG051588-02 - Nighttime Agitation and Restless Legs Syndrome in People With Alzheimer's Disease - WHO ICTRP (NCT03082755). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082755	NCT03082755	A1	A1
1899	Fujian Provincial Geriatric Hospital (1-03): - Efficacy and Safety of Doloxetine in the Treatment of Subacute Herpes Zoster Neuralgia - WHO ICTRP (ChiCTR1900027181). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027181	ChiCTR1900027181	A1	A1
1900	Zanjan University of Medical Sciences (0-21): - Comparison of postoperative analgesic effect of Magnesium sulfate and Gabapentin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy in Musavi hospital of Zanjan in 2019 - WHO ICTRP (IRCT20160818029414N6). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160818029414N6	IRCT20160818029414N6	A1	A1
1901	Kerman University of Medical Sciences (0-05): - Effect of buprenorphine on the treatment of psychosis in bipolar patients with psychotic symptoms - WHO ICTRP (IRCT20190905044703N1). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190905044703N1	IRCT20190905044703N1	A1	A1
1902	University of Sao Paulo General Hospital (2019): 06860018.0.0000.0068 - COMPARATION BETWEEN SPHENOPALATINE BLOCK AND MULTIMODAL CLINICAL TREATMENT IN TREATMENT OF HEADACHE AFTER DURAL PUNCTION IN PREGNANT WOMEN. - WHO ICTRP (NCT04148846). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148846	NCT04148846	A1	A1
1903	Masarykova univerzita (2017): GNB-2015 - The effect of gabapentin used as a preemptive to the emergence and development chronic neuropathic pain in patients after spinal cord trauma - GabaNeuBol - WHO ICTRP (2016-002177-35). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002177-35-CZ	2016-002177-35	A1	A1
1904	Stanford University (2018): IRB-43964 - Prevention of Persistent Pain and Opioid Use in Mothers - POMS - WHO ICTRP (NCT03472521). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472521	NCT03472521	A1	A1
1905	University Hospitals of Leicester NHS Trust (2007): ISRCTN58592532 Version 3 February 2010 - Pharmacological treatment of nystagmus: A randomised double masked placebo controlled crossover study using gabapentin and memantine. - Pharmacological treatment of nystagmus 3 - WHO ICTRP (2007-004297-40). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004297-40-GB	2007-004297-40	A1	A1

1906	University of Wisconsin, Madison (2012): 2011-0492 A534260 CO11813 NCI-2012-00050 SMPH/MEDICINE/MEDICINE*H - Randomized, Open-Label Quality of Life Study Using Gabapentin Versus Venlafaxine in Treating Hot Flashes in Patients With Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT01533753). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533753	NCT01533753	A1	A1
1907	McGill University Health Centre (2015): CC2014 - The McGill experience with Chronic Cough Treatment: A Phase 2 Pilot Study - WHO ICTRP (ISRCTN33222797). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN33222797	ISRCTN33222797	A1	A1
1908	Pharmaceutical Research Management srl (2017): 2014-004897-40 - Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Superiority Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetic, Efficacy of Gabapentin as add-on to Morphine in Children From 3 Months to Less Than 18 Years - WHO ICTRP (NCT03275012). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275012	NCT03275012	A1	A1
1909	Population Health Research Institute (2019): DISCO_RLS_001 - DIalysis Symptom COntrol-Restless Legs Syndrome Trial (DISCO-RLS Trial): A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03806530). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03806530	NCT03806530	A1	A1
1910	Norfolk and Norwich University Hospitals NHS FoundationTrust (UK) (2011): 2010UROL02 Nil known - Self Management Activation Randomised Trial for Prostatitis (SMART-P) - WHO ICTRP (ISRCTN21012555). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN21012555	ISRCTN21012555	A1	A1
1911	Luton & Dunstable Hospital NHS Foundation Trust (2008): LDH0230 - To determine the pre-emptive effect of Gabapentin on acute and chronic post-operative pain after spinal surgery - WHO ICTRP (2007-005996-32). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005996-32-GB	2007-005996-32	A1	A1
1912	Centre d'Investigation Clinique et Technologique 805 (2017): 2016-A00771-50 - Effectiveness of Mirror Therapy in Patients With Amputations of Lower Limbs of Vascular Origin - WHO ICTRP (NCT03149432). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149432	NCT03149432	A1	A1
1913	Pfizer Ltd (2005): A9451046 - A randomised, double-blind, parallel group trial to assess the variability and treatment effect size for a Neuropathic Pain offset design - WHO ICTRP (2004-004837-33). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004837-33-GB	2004-004837-33	A1	A1
1914	Islamic Azad University (2-15): - The comparison of 940nm and 810nm diode laser type effects on the repair of inferior alveolar sensory nerve damage - WHO ICTRP (IRCT20190520043644N1). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT20190520043644N1	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190520043644N1			
1915	Diabetes Research Center (1-23): - Evaluation of the effects of APC extract on anesthesia removal in diabetic patients (sensory neuropathy) - WHO ICTRP (IRCT20080904001199N3). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20080904001199N3	IRCT20080904001199N3	A1	A1
1916	Kashan University of Medical Sciences (2-12): - Comparison of Sedative effect of Midazolan and Gabapantin in Pre-Tonsillectomy in Pediatric - WHO ICTRP (IRCT20191103045320N1). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191103045320N1	IRCT20191103045320N1	A1	A1
1917	Qazvin University of Medical Sciences (1-23): - Comparison of the effects of Pramipexole and Gabapentin on the treatment of restless leg syndrome in end-stage chronic renal failure patients undergoing hemodialysis - WHO ICTRP (IRCT20191106045350N1). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191106045350N1	IRCT20191106045350N1	A1	A1
1918	Northwestern University (2017): STU00205047 - Effect of Preoperative Gabapentin on Postoperative Pain Associated With Ureteroscopy and Stents Insertion: a Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03151746). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151746	NCT03151746	A1	A1
1919	Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco S.p.A (2018): 039(1)PO16357 2018-000133-12 - Efficacy and Safety of Fixed-Dose Combination (FDC) Products Containing Trazodone and Gabapentin in Patients Affected by Painful Diabetic Neuropathy: Randomized, Controlled, Dose Finding Study. - WHO ICTRP (NCT03749642). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03749642	NCT03749642	A1	A1
1920	University of Queensland (2005): - Individual Medication Effectiveness Tests (IMETs) to assess the efficacy of gabapentin in individual patients with chronic neuropathic pain. - WHO ICTRP (ACTRN12605000479606). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000479606	ACTRN12605000479606	A1	A1
1921	Hunter New England Area Health Service (2008): Nil - The role of Gabapentin in the treatment of refractory chronic dry cough: A randomised double-blind placebo-controlled study. - WHO ICTRP (ACTRN12608000248369). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000248369	ACTRN12608000248369	A1	A1
1922	Dr John Monagle (2008): Nil - A randomised, double blinded, controlled trial of standard analgesia + Gabapentin versus standard analgesia + placebo for post thoracotomy analgesia to determine the impact of gabapentin on post thoracotomy pain at 3 months. - WHO ICTRP (ACTRN12608000471381). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000471381	ACTRN12608000471381	A1	A1

1923	Maria Urbano, M.D. (2009): Nil - Gabapentin and tiagabine for treatment of social anxiety disorder in 8 patients in a random double blind crossover study with outcome measured as changes in the Leibowitz Social Anxiety Scale - WHO ICTRP (ACTRN12609000091202). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000091202	ACTRN12609000091202	A1	A1
1924	Children's Hospital at Westmead (2010): nil - A comparison of two gabapentin doses with placebo for the management of itch in children with acute burns. - WHO ICTRP (ACTRN12610000173099). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000173099	ACTRN12610000173099	A1	A1
1925	Qazvin university of medical science (2010): nil - Evaluation of Anxiolysis and Pain Associated with Retrobulbar Eye Block for Cataract Surgery : Melatonin versus Gabapentin (A randomized, double-blind, placebo-controlled study) - WHO ICTRP (ACTRN12610000727044). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000727044	ACTRN12610000727044	A1	A1
1926	Iain Salkield (2010): None - Do patients who are having delayed open reduction and internal fixation of forearm or ankle fractures and who are given gabapentin peri-operatively, when compared with patients not given gabapentin, show lower narcotic analgesic requirements - WHO ICTRP (ACTRN12610000848000). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000848000	ACTRN12610000848000	A1	A1
1927	Tehran University of Medical Science (2011): None - Perioperative Gabapentin for Prevention and Attenuation of Postoperative Shoulder Pain After Laparoscopic ovarian cystectomy - WHO ICTRP (ACTRN12611000269932). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000269932	ACTRN12611000269932	A1	A1
1928	Sunshine Coast Cancer Centre, Nambour General Hospital (2011): Nil - In patients receiving docetaxel for early stage breast cancer who experience taxane associated acute pain syndrome is gabapentin better than placebo - WHO ICTRP (ACTRN12611000666921). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000666921	ACTRN12611000666921	A1	A1
1929	Tehran university of medical sciences (2011): Nil - The efficacy of low-power laser in addition to Gabapentin, compared to treatment with Gabapentin alone in the amelioration of pain and improvement of quality of life in multiple sclerosis patients - WHO ICTRP (ACTRN12611000841976). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000841976	ACTRN12611000841976	A1	A1
1930	Mustafa ISIK (2012): Nil - a clinical trial to compare the effect of tramadol only treatment with tramadol + gabapentin treatment on the clinical course, serotonin level, and inflammatory response for patients with lumbar disc herniation after epidural steroid injection - WHO ICTRP (ACTRN12612000408886). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	ACTRN12612000408886	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000408886			
1931	Department of Surgical Sciences, University of Otago (2013): Nil - The role of gabapentin in the management of pain following tonsillectomy in all patients over 16 years old, compared with placebo, with pain being the primary outcome assessed. - WHO ICTRP (ACTRN12613000663752). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000663752	ACTRN12613000663752	A1	A1
1932	The Townsville Hospital (2013): NIL - Pregabalin versus Gabapentin for the Treatment of Sciatica: A Randomised, Double-Blind, Cross-over Study. - WHO ICTRP (ACTRN12613000559718). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000559718	ACTRN12613000559718	A1	A1
1933	University of Otago, Christchurch (2014): Nil - A randomised control trial of the effectiveness of gabapentin and nortriptyline in the secondary prevention of chronic pain in 150 post-operative patients following hip and knee arthroplasty, as measured at three months post-operatively. - WHO ICTRP (ACTRN12614000379617). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000379617	ACTRN12614000379617	A1	A1
1934	King Edward Memorial Hospital (2014): Nil - In lactating women immediately post delivery, when given a single dose of gabapentin or pregabalin, how much drug transfers in to breast milk? - WHO ICTRP (ACTRN12614000447651). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000447651	ACTRN12614000447651	A1	A1
1935	Murdoch Childrens Research Institute (2016): Nil known - A pilot study of gabapentin for managing pain in children with dystonic cerebral palsy - WHO ICTRP (ACTRN12616000366459). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000366459	ACTRN12616000366459	A1	A1
1936	Monash Health (2016): Nil known - Compound topical Gabapentin, Amitriptyline, and Lignocaine ointment vs placebo for postÂhaemorrhoidectomy analgesia â€“ a prospective doubleÂblinded randomised controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12616001477415). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001477415	ACTRN12616001477415	A1	A1
1937	The Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (3-01): - Epilepsy Long-term Follow Up Registry Study - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-14004616). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004616	ChiCTR-OCH-14004616	A5	A5
1938	Dow University of Health Sciences (2018): 123 - Comparison of Analgesic Effects of Gabapentin and Paracetamol in Patients With Hand Injury - WHO ICTRP (NCT04068506). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT04068506	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068506			
1939	Case Comprehensive Cancer Center (2019): CASE6319 - Investigating the Effect of a Perioperative Analgesia Protocol on Postoperative Opioid Usage and Pain Control in Patients Undergoing Major Head and Neck Cancer Surgery Requiring Microvascular Free Flap Reconstruction - WHO ICTRP (NCT04176419). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176419	NCT04176419	A1	A1
1940	The Joint Studio (2019): None - Effectiveness of Topical creams in reducing knee pain: - WHO ICTRP (ACTRN12619001299190). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001299190	ACTRN12619001299190	A1	A1
1941	PHARM â€“ Pharmaceutical Research Management srl (2017): GABA-2 - Randomized, double-blind, placebo controlled, multi-centre, superiority phase II study to evaluate the safety, pharmacokinetic, efficacy of gabapentin liquid formulation as add-on to morphine in children from 3 months to less than 18 years of age experiencing severe chronic neuropathic or mixed pain. - Efficacy and safety study to compare gabapentin as add on to morphine in paediatric patients - WHO ICTRP (2014-004897-40). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004897-40-DE	2014-004897-40	A1	A1
1942	Zagazig University (2019): ZU-IRB 2139-24-5-2015 - Preoperative Gabapentin Versus Bisoprolol for Intraoperative Hemodynamic and Surgical Field Optimization During Endoscopic Sinus Surgery - WHO ICTRP (NCT03850093). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03850093	NCT03850093	A1	A1
1943	University of Kansas Medical Center (2019): 00025711 - Multimodal Management for Perioperative Analgesia in Otolaryngology - Head and Neck Free Flap Reconstructive Surgery: A Prospective Study - WHO ICTRP (NCT04246697). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246697	NCT04246697	A1	A1
1944	Dayanand Medical College and Hospital (2016): TAG2016 - Treatment for Alcohol Dependence With Gabapentin: A Double Blind Placebo Controlled Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02771925). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771925	NCT02771925	A1	A1
1945	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-170310004 - Pain Management in Head and Neck Surgery Patients - WHO ICTRP (NCT03121963). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121963	NCT03121963	A1	A1
1946	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (4-28): - The effect of oral Gabapentin on sedative consumption in mechanically ventilated patients in intensive care unit - WHO ICTRP (IRCT20190202042588N1). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT20190202042588N1	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190202042588N1			
1947	Esfahan University of Medical Sciences (1-26): - Evaluation of the Effect of Topical Gabapentin in Itching in Patients with Macular Amyloidosis; A pilot study - WHO ICTRP (IRCT20131119015455N4). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20131119015455N4	IRCT20131119015455N4	A1	A1
1948	University of Alabama at Birmingham (2019): IRB-300002992 - Efficacy of Opioid-limiting Pain Management Protocol in Men Undergoing Urethroplasty - WHO ICTRP (NCT03859024). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859024	NCT03859024	A1	A1
1949	Universidad Europea de Madrid (2020): CE0072015-02-03 - Oral Gabapentin Versus Control in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome - WHO ICTRP (NCT04285281). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285281	NCT04285281	A1	A1
1950	Mayo Clinic (2016): 16-008712 - A Prospective Randomized Controlled Open Label Trial of Symptom-triggered Benzodiazepine Versus Fixed-dose Gabapentin for Alcohol Withdrawal Syndrome - WHO ICTRP (NCT03012815). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012815	NCT03012815	A1	A1
1951	Arak University of Medical Sciences (3-15): - A study comparing the effectiveness of pomegranate versus Gabapentin for treatment of Diabetic nephropathy in patients of diabetus melitus type 2 - WHO ICTRP (IRCT20141209020258N137). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N137	IRCT20141209020258N137	A1	A1
1952	Arak University of Medical Sciences (3-13): - The effects of Melatonin, Gabapentin and Dextromethorphan on post operative pain control in patients undergoing hip fracture surgery with general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20141209020258N136). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N136	IRCT20141209020258N136	A1	A1
1953	XenoPort, Inc. (2015): XP109 - A Multicenter, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Efficacy and Safety Evaluation of HORIZANT (Gabapentin Enacarbil Extended-Release Tablets) in Adolescents Aged 13 to 17 Years Old With Moderate-to-Severe Primary RLS - WHO ICTRP (NCT02560766). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02560766	NCT02560766	A1	A1
1954	XenoPort, Inc. (2015): XP110 - A Multicenter Open-Label Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HORIZANT (Gabapentin Enacarbil) Extended-Release Tablets in Adolescents Aged 13 to 17 Years Old With Moderate-to-Severe Primary Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT02633683). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02633683	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633683			
1955	University of North Carolina, Chapel Hill (2017): 16-3392 - RCT of Gabapentin Versus Placebo for Postoperative Pain After Sacrospinous Ligament Fixation for Pelvic Organ Prolapse - WHO ICTRP (NCT03123861). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123861	NCT03123861	A1	A1
1956	Medical University of South Carolina (2017): 64964 R01AA025365 - Imaging Framework for Testing GABAergic/Glutamatergic Drugs in Bipolar Alcoholics - WHO ICTRP (NCT03220776). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220776	NCT03220776	A1	A1
1957	Telethon Kids Institute (2020): Nil known - A multi-centre, double-blinded randomised placebo-controlled study to investigate Gabapentin use to manage post tonsillectomy pain - WHO ICTRP (ACTRN12620000396921). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000396921	ACTRN12620000396921	A1	A1
1958	Norwegian University of Science and Technology (2018): 2016/1145m - Bariatric Surgery and Pharmacokinetics Gabapentin: BAR-MEDS Gabapentin - WHO ICTRP (NCT03476538). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476538	NCT03476538	A1	A1
1959	University of Alberta (2018): Pro00084427 - Effectiveness of Ropinirole and Gabapentin for the Treatment of Restless Legs Syndrom in Patients on Maintenance Hemodialysis: a Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03708237). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708237	NCT03708237	A1	A1
1960	University of California, Davis (2017): 987072 - Gabapentin for Pain Control After Osmotic Dilator Insertion and Prior to D&E Procedure: a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03080493). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03080493	NCT03080493	A1	A1
1961	University of Nevada, Las Vegas (2020): 734275-7 - Gabapentin for Perioperative Pain Relief in Surgical Abortion: a Double-blind Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT04292171). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04292171	NCT04292171	A1	A1
1962	Abadan University of Medical Sciences (3-30): - Comparison of Fluoxetine and Gabapentin Effect on foot pain in Diabetic Foot Patients - WHO ICTRP (IRCT20200324046850N4). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200324046850N4	IRCT20200324046850N4	A1	A1
1963	Daegu Oriental Hospital of Daegu Haany University (4-17): - A comparative study of acupuncture and gabapentin on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy - WHO	KCT0004937	A1	A1

	ICTRP (KCT0004937). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004937			
1964	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2009): NCI-2009-01315 UPCC 16108 - Acupuncture and Gabapentin for Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors - WHO ICTRP (NCT01005108). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01005108	NCT01005108	A1	A1
1965	University of Saskatchewan (2016): BIO 16-255 - Efficacy of Opioid-free Anesthesia in Reducing Postoperative Respiratory Depression in Children Undergoing Tonsillectomy: a Pilot Study - WHO ICTRP (NCT02987985). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987985	NCT02987985	A1	A1
1966	University of Saskatchewan (2019): BIO-625 - A Randomized Control Trial Evaluating the Utility of Multimodal Opioid-free Anesthesia on Return of Bowel Function in Laparoscopic Colorectal Surgery - WHO ICTRP (NCT04144933). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04144933	NCT04144933	A1	A1
1967	Medstar Health Research Institute (2020): 2013-167 - Gabapentin Treatment of Postural Tachycardia Syndrome (PoTS): a Pilot Study - WHO ICTRP (NCT04345432). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345432	NCT04345432	A1	A1
1968	Depomed (2010): 81-0064 - A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of Gabapentin Extended Release (G-ER_ Tablets in the Treatment of Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women - WHO ICTRP (NCT01080300). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080300	NCT01080300	A1	A1
1969	Washington University School of Medicine (2017): 201703053 - PECS Block vs. Multimodal Analgesia for Prevention of Persistent Postoperative Pain in Breast Surgery - WHO ICTRP (NCT03084536). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084536	NCT03084536	A1	A1
1970	Kermanshah University of Medical Sciences (4-25): - Comparing the effect of single doses of preoperative use of Sumatriptan 100 milligram, Pregabalin 75 milligram and Gabapentin 300 milligram on postoperative pain in rhinoplasty - WHO ICTRP (IRCT20140503017537N7). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140503017537N7	IRCT20140503017537N7	A1	A1
1971	Yazd University of Medical Sciences (4-16): - The effect of Gabapentin on prevention of delirium in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery - WHO ICTRP (IRCT20200306046706N1). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200306046706N1	IRCT20200306046706N1	A1	A1

1972	Christiana Care Health Services (2016): 603262 - Single Dose Preoperative Gabapentin Use in Minimally Invasive Hysterectomy for Acute Pain Management - WHO ICTRP (NCT02703259). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703259	NCT02703259	A1	A1
1973	National Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, Poland (2017): 10.11 - Efficacy of Gabapentin as Adjuvant for Postoperative Pain in Pediatric Thoracic Surgery - a Randomized Quadruple Blind Study - WHO ICTRP (NCT03393702). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03393702	NCT03393702	A1	A1
1974	Washington University School of Medicine (2019): 201908050 - Cognitive Changes Associated With Initiation of Gabapentin Treatment in Adults With Chronic Pain - WHO ICTRP (NCT04106011). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106011	NCT04106011	A1	A1
1975	Emory University (2019): IRB00106205 - The Use of Perioperative Gabapentin in Adolescents Undergoing Posterior Spinal Fusion for Idiopathic Scoliosis to Prevent Chronic Postsurgical Pain, a Pilot Study. - WHO ICTRP (NCT03867240). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867240	NCT03867240	A1	A1
1976	Zahedan University of Medical Sciences (6-10): - Comparison of the efficacy of gabapentin with placebo on Idiopathic tinnitus - WHO ICTRP (IRCT20200127046283N1). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200127046283N1	IRCT20200127046283N1	A1	A1
1977	Shiraz University of Medical Sciences (5-19): - Survey of the effect of gabapentin on post-operative pain of shoulder rotator cuff surgery - WHO ICTRP (IRCT20100127003213N9). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100127003213N9	IRCT20100127003213N9	A1	A1
1978	Medstar Health Research Institute (2018): 2017-092 - Gabapentin as an Adjunct for Pain Management During Dilation and Evacuation: A Double-blind Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03635905). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635905	NCT03635905	A1	A1
1979	Indonesia University (2020): IndonesiaUAnes 054 - Effectiveness of Preemptive Oral Gabapentin 600 mg on Morphine Requirement After Non Obstetric Lower Abdominal Surgery - WHO ICTRP (NCT04434430). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434430	NCT04434430	A1	A1
1980	Medical University of South Carolina (2016): Pro00046473 - Discontinuation From Chronic Opioid Therapy For Pain Using a Buprenorphine Taper - WHO ICTRP (NCT02737826). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02737826	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737826			
1981	The University of Texas Health Science Center, Houston (2018): HSC-MS-18-0036 - MAST Trial: Multi-modal Analgesic Strategies in Trauma - WHO ICTRP (NCT03472469). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472469	NCT03472469	A1	A1
1982	Nang Kuang Pharmaceutical Co., Ltd. (2014): S08174 - Clinical Study for Assessment of the Efficacy of Gabapentin (Carbatin and Neurontin) in Patients With Neuropathy Pain - WHO ICTRP (NCT02074267). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074267	NCT02074267	A1	A1
1983	Boston Childrenâ€™s Hospital (2014): P00008001 - Gabapentin and Oxcarbazepine for Chronic Neuropathic Pain in Children and Adolescents: A Double-Blind, Randomized Clinical Effectiveness Study. - WHO ICTRP (NCT02219373). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219373	NCT02219373	A1	A1
1984	University of Arkansas (2015): 203970 R01DA039088 - Improving Treatment Outcomes for Prescription Opioid Dependence - WHO ICTRP (NCT02543944). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543944	NCT02543944	A1	A1
1985	Angelini S.p.A. (2018): 039(1)PO16357 - Efficacy and safety of Fixed-Dose Combination (FDC) products containing trazodone and gabapentin in patients affected by painful diabetic neuropathy: randomized, controlled, dose finding study. - FDC products in PDN - WHO ICTRP (2018-000133-12). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000133-12-CZ	2018-000133-12	A1	A1
1986	University of Massachusetts, Worcester (2018): 1K23MH113008-01A1 H00012656 - Imaging Biomarkers of Social Cognition and Pharmacologic Target Engagement in Autism Spectrum Disorder - WHO ICTRP (NCT03589898). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03589898	NCT03589898	A1	A1
1987	University of California, Davis (2019): 1452523 - Multimodal Analgesia Effect on Post Surgical Patient - WHO ICTRP (NCT04240626). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04240626	NCT04240626	A1	A1
1988	Massachusetts General Hospital (2012): 2012P000466 - Treatment of Complex Regional Pain Syndrome With Once Daily Gastric-Retentive Gabapentin (Gralise) - WHO ICTRP (NCT01623271). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623271	NCT01623271	A1	A1
1989	Massachusetts General Hospital (2012): 2012P-001795 5R01AT005819-04 - Effect of Acupuncture and Pain Medication on Radicular Pain Using QST - WHO ICTRP (NCT01678586). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff:	NCT01678586	A1	A1

	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678586			
1990	Indiana University (2018): 1809661339 - GRIPP: Gabapentin for Relief of Immediate Postoperative Pain - WHO ICTRP (NCT03750773). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03750773	NCT03750773	A1	A1
1991	University of California, San Diego (2020): 191167 UL1TR000100 - Effect of Gabapentin and Tizanidine on Insomnia in Chronic Pain Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Trial. - WHO ICTRP (NCT04429347). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429347	NCT04429347	A1	A1
1992	Gia Dinh People Hospital (2020): GiaDinhPH - Department of Anaesthesiology - WHO ICTRP (NCT04491786). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04491786	NCT04491786	A1	A1
1993	Universidade Federal de Alfenas (2020): 3.334.050 - Use of Oral Pregabalin as Preemptive Analgesia in Abdominal Hysterectomy: Evaluation of Postoperative Pain and Opioid Consumption - WHO ICTRP (NCT04495374). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495374	NCT04495374	A1	A1
1994	VA Office of Research and Development (2018): 2016 - CSP #2016 - National Adaptive Trial for PTSD Related Insomnia - WHO ICTRP (NCT03668041). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03668041	NCT03668041	A1	A1
1995	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (8-13): - The effects of pregabalin versus gabapentin combined with NSIADs on the pain of spinal surgery - WHO ICTRP (ChiCTR2000035554). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035554	ChiCTR2000035554	A1	A1
1996	University of social welfare and rehabilitation sciences (7-19): - The Efficacy of TARGET Model in Reducing Anxiety Symptoms and Correlates of Trauma among Women with Anxiety Disorders who had histories of Childhood Trauma - WHO ICTRP (IRCT20191230045947N1). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191230045947N1	IRCT20191230045947N1	A1	A1
1997	University of Edinburgh (2015): GaPP2 - GaPP 2: A multi-centre randomised controlled trial of the efficacy and mechanism of action of gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women - Gabapentin for Pelvic Pain (GaPP 2) - WHO ICTRP (2014-005035-13). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005035-13-GB	2014-005035-13	A1	A1
1998	VA Salt Lake City Health Care System (2012): UU40574 - Comparison of Chlordiazepoxide and Gabapentin for Outpatient Alcohol Detoxification Treatment - WHO ICTRP (NCT01573052). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01573052	A1	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01573052			
1999	Fudan University, Huashan Hospital (8-16): - Multicenter prospective study of accurate diagnosis and intervention strategies for elderly sleep-related movement disorders - WHO ICTRP (ChiCTR2000035733). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035733	ChiCTR2000035733	A1	A1
2000	The Cleveland Clinic (2016): 15-479 - A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Gabapentin Enacarbil on Opioid Consumption and Pain Scores in Patients Having Hip and Knee Arthroplasties With Spinal Anesthesia - WHO ICTRP (NCT02840240). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02840240	NCT02840240	A1	A1
2001	Sathbhavana Brain Clinic (2020): ECCP - Management of Excessive Crying in Cerebral Palsy -A Placebo-controlled, Fixed-sequence, Crossover Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT04523935). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523935	NCT04523935	A1	A1
2002	University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust (2017): 2017-002078-38 SU/2016/6033 - Effectiveness, cost effectiveness and safety of gabapentin versus placebo as an adjunct to multimodal pain regimens in surgical patients: A placebo controlled randomised controlled trial with blinding (The GAP study) - WHO ICTRP (ISRCTN63614165). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN63614165	ISRCTN63614165	A1	A1
2003	University of Minnesota (2017): 110336 - Role of Neurogenic Inflammation and Topical 6% Gabapentin Therapy in Symptomatic Scarring Alopecia - WHO ICTRP (NCT03346668). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346668	NCT03346668	A1	A1
2004	The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University (8-21): - A randomized controlled study of the medium - and long-term efficacy of gabapentin in patients with alcohol dependence - WHO ICTRP (ChiCTR2000036214). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036214	ChiCTR2000036214	A1	A1
2005	Islamic Azad University (8-21): - Evaluation the effect of Gabapentin on the pain after inguinal hernia repair surgery in general anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20190219042753N1). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190219042753N1	IRCT20190219042753N1	A1	A1
2006	Pfizer Limited (2009): A0081143 NCT00537940 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Center, Comparative, Flexible Dose Trial Of Pregabalin Versus Gabapentin As Adjunctive Therapy In Subjects With Partial Seizures - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000422). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000422	CTRI/2009/091/000422	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2007	Research society for the study of diabetes in India RSSDI (2010): NIL - A COMPARATIVE STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY BETWEEN GABAPENTIN, PREGABALIN AND DULOXETINE IN PATIENTS WITH PAINFUL DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/001058). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/001058	CTRI/2009/091/001058	A1	A1
2008	NIL (2010): NIL - Effects of Gabapentin Premedication on Haemodynamics in patients undergoing Laparoscopic Cholecystectomy- a comparative study - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001445). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001445	CTRI/2010/091/001445	A1	A1
2009	MANIPAL UNIVERSITY (2010): 192024-049 NCT01216943 - Premedication with Gabapentin, Alprazolam or a Placebo for Abdominal Hysterectomy: Effect on preoperative anxiety, postoperative pain and morphine consumption. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002830). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002830	CTRI/2010/091/002830	A1	A1
2010	Institution Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research India (2010): EC/2010/1/38 - Oral Gabapentin premedication for elderly patients undergoing Intraocular surgery - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/003011). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/003011	CTRI/2010/091/003011	A1	A1
2011	Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology (2011): NIL - Effect of prophylactic gabapentin on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy for intracranial tumors- A pilot trial - WHO ICTRP (CTRI/2011/06/001828). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001828	CTRI/2011/06/001828	A1	A1
2012	Indian Council of Medical Research (2011): NIL - Role of gabapentin as adjuvant analgesic with opioids for neuropathic cancer pain when combined with low dose amitriptyline in cancer subjects of Tripura, a North Eastern state of India. - Nil - WHO ICTRP (CTRI/2011/12/002182). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/12/002182	CTRI/2011/12/002182	A1	A1
2013	Indian Council of Medical Research (2012): NIL - Effect of pre-operative Gabapentin on early post operative pain, nausea, vomiting and analgesic consumption following laparotomy in AGMC & G B P HospitalÃ¢?? - Nil - WHO ICTRP (CTRI/2012/02/002425). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2012/02/002425	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002425			
2014	Sun Pharma Advanced Research Company Ltd (2012): CLR_10_02 - A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, cross over, single escalating dose study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of compound G44 in healthy subjects - WHO ICTRP (CTRI/2012/03/002495). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/03/002495	CTRI/2012/03/002495	A1	A1
2015	Indian Council of Medical Research (2012): GABA / Pharma / AGMC / 02/ 2012 - Effect of pre-operative Gabapentin on early post operative pain, nausea, vomiting and analgesic consumption following Hysterectomy in AGMC & GBP Hospital - WHO ICTRP (CTRI/2012/05/002700). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002700	CTRI/2012/05/002700	A1	A1
2016	SANJAY GANDHI POST GRADUATE INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES RAIBARELI ROAD LUCKNOW (2012): NIL - To study the spectrum of tremors and compare safety and efficacy of propranolol versus gabapentin in essential tremor. - WHO ICTRP (CTRI/2012/09/002991). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/09/002991	CTRI/2012/09/002991	A1	A1
2017	JIPMER (2013): NIL - Pre-Operative Oral Gabapentin, Intravenous Fentanyl and their combination in Attenuation of the Haemodynamic Response to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation - WHO ICTRP (CTRI/2013/12/004225). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004225	CTRI/2013/12/004225	A1	A1
2018	Dr Asha B (2014): NIL - Prospective, Randomized, Double Blind Controlled Trial of Gabapentin And Pregabalin as Pre Emptive Analgesia in Patients Undergoing Lower Abdominal And Limb Surgery Under Spinal Anaesthesia - WHO ICTRP (CTRI/2014/03/004509). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004509	CTRI/2014/03/004509	A1	A1
2019	Robert James Premkumar (2014): NIL - A STUDY ON THE EFFECT OF PRE-EMPTIVE ANALGESIA WITH GABAPENTIN ON POST-OPERATIVE PAIN RELIEF AFTER TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY UNDER SUBARACHNOID BLOCK - WHO ICTRP (CTRI/2014/06/004674). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/06/004674	CTRI/2014/06/004674	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2020	Medical College Kolkata (2015): NIL - Effectiveness and Safety of Amitriptyline vs. Gabapentin in Zoster-Associated Pain: An Investigator-Blind Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (CTRI/2015/09/006159). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/09/006159	CTRI/2015/09/006159	A1	A1
2021	Dr Kumudini S Sawale (2016): NIL - Evaluation of the role of a poly-herbal formulation in management of diabetic neuropathy with special reference to prameha upadrava. - DNCT - WHO ICTRP (CTRI/2016/01/006533). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006533	CTRI/2016/01/006533	A1	A1
2022	St Stephens Hospital Delhi (2016): NIL - Role of preemptive gabapentin on postoperative analgesia and opioid consumption following infra-umbilical surgeries (inguinal herniorraphy) under subarachnoid block in Indian population - a randomized, placebo controlled, double blind study - WHO ICTRP (CTRI/2016/03/006705). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/03/006705	CTRI/2016/03/006705	A1	A1
2023	JIPMER Intramural fund (2017): NIL - Comparison of efficacy and safety of amitriptyline with gabapentin in migraine prophylaxis: randomized double blinded double dummy trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/01/007743). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007743	CTRI/2017/01/007743	A1	A1
2024	NONE (2017): NIL - comparative study of safety and efficacy of pregabalin, gabapentin and amitriptyline in management of neuropathic pain associated with chronic lumbar radiculopathy - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008812). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008812	CTRI/2017/06/008812	A1	A1
2025	ESI Institute of Pain Management ESI Hospital Sealdah (2017): NIL - A comparative study to see the efficacy of combination of gabapentin and amitryptiline versus amitryptiline alone for the management of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN). - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009109). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009109	CTRI/2017/07/009109	A1	A1
2026	sree balaji medical college (2017): NIL - Comparative efficacy of oral Melatonin vs Gabapentin for attenuation of haemodynamic response to direct laryngoscopy and endotracheal intubation - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009245). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009245	CTRI/2017/08/009245	A1	A1
2027	SRM Medical college and Research Centre (2017): NIL - A Randomized double blinded study on the recovery profile-single oral dose Gabapentin versus placebo in laparoscopic	CTRI/2017/12/010776	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	surgeries - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/010776). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010776			
2028	Dr Nandini D R (2018): NIL - A Comparative Clinical Study of prophylactic Gabapentin and Pregabalin in the prevention od Post Dural Puncture Headache following Subarachnoid block in perianal surgeries. - PDPH - WHO ICTRP (CTRI/2018/01/011461). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011461	CTRI/2018/01/011461	A1	A1
2029	ITS DENTAL COLLEGE HOSPITAL RESEARCH CENTRE (2018): NIL - A comparative study between ondansetron and gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting following maxillofacial surgery - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011683). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011683	CTRI/2018/02/011683	A1	A1
2030	Dr Alok Singh (2018): NIL - Evaluation of safety and efficacy of drugs used in peripheral neuropathy in elderly patients. - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011720). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011720	CTRI/2018/02/011720	A1	A1
2031	Intas Pharmaceuticals Ltd (2018): 0555-17, Version 1.0 Dated 31 July 2017 - A Double Blind, Double-Dummy, Randomized, Prospective, Two Arm, Parallel, Multicenter, Phase IV Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Gabapin NT (Fixed-Dose Combination of Gabapentin and Nortriptyline) in Comparison with Gabapentin in Patients with Neuropathic Pain - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011976). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011976	CTRI/2018/02/011976	A1	A1
2032	Bhupinder Singh (2018): NIL - A Comparison of Oral Gabapentin and Pregabalin Premedication for Attenuation of Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation and Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy. - WHO ICTRP (CTRI/2018/03/012428). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012428	CTRI/2018/03/012428	A1	A1
2033	Department of Anesthesia Dayanand Medical College and Hospital (2018): NIL - Effect of add-on gabapentin premedication on hemodynamic response to skull pin insertion - WHO ICTRP (CTRI/2018/03/012809). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012809	CTRI/2018/03/012809	A1	A1
2034	B R Singh Hospital and Centre for Medical Education and Research (2018): NIL - Comparison between the pre-emptive use of Gabapentin versus Pregabalin for post-operative pain management in cases of lumbar laminectomy: A Randomized Comparative Trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/04/013305). Stand des Eintrags: 07.09.2020.	CTRI/2018/04/013305	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013305			
2035	Government Medical College Patiala (2018): NIL - Comparative analysis of nerve conduction in median nerve , efficacy and safety of Gabapentin vs Amitriptyline in patients of peripheral neuropathic pain in case of Diabetes mellitus - WHO ICTRP (CTRI/2018/05/013750). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013750	CTRI/2018/05/013750	A1	A1
2036	AIIMS New Delhi (2018): NIL - Comparison of intervention with analgesics versus analgesics alone in patients with Head and Neck Malignancy in terms of pain relief and quality of life at 3 months follow up Ã¢??A Prospective randomized study - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014351). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014351	CTRI/2018/06/014351	A1	A1
2037	AIIMS (2018): NIL - Comparison of intervention with analgesics versus analgesics alone in patients with upper abdominal malignancy in terms of pain relief and quality of life at 3 months follow up : A Prospective randomized study - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014528). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014528	CTRI/2018/06/014528	A1	A1
2038	Nizams Institute of Medical sciences (2018): NIL - Comparison of efficacy of Preoperative use of Gabapentin and Memantine as Adjuvants to Analgesia with no Adjuvants in laproscopic Cholecystectomies for acute Postoperative pain relief -A Randomised control trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/07/014852). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014852	CTRI/2018/07/014852	A1	A1
2039	All India Institute of Medical Sciences Jodhpur (2018): Nil - A Comparative Evaluation of Duloxetine and Gabapentin in Painful Diabetic Neuropathy: A Randomised control trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/015944). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015944	CTRI/2018/10/015944	A1	A1
2040	AIIMSPatna (2018): NIL - Role of oral gabapentin as an analgesic in paediatric urogenital surgeries : Randomised control trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/016208). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016208	CTRI/2018/10/016208	A1	A1
2041	Jaslok Hospital and Research Center (2018): NIL - Is there a role of Gabapentin in Dystonic Cerebral Palsy? - WHO ICTRP (CTRI/2018/11/016262). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016262	CTRI/2018/11/016262	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2042	Dr Usha R Sastry (2018): NIL - Efficacy of Gabapentin versus combination of Dexamethasone - Ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) in middle ear surgery: A randomized controlled study. - WHO ICTRP (CTRI/2018/11/016294). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016294	CTRI/2018/11/016294	A1	A1
2043	Jaslok Hospital and Research Center (2018): NIL - Is there a role of Gabapentin in Dystonic Cerebral Palsy? - WHO ICTRP (CTRI/2018/12/016689). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016689	CTRI/2018/12/016689	A1	A1
2044	Department Of Anaesthesia (2019): NIL - A COMPARATIVE STUDY OF PREEMPTIVE ANALGESIC EFFICACY OF ORAL GABAPENTIN 600mg VERSUS ORAL PREGABALIN 75mg FOR ORTHOPEDIC SURGERY UNDER SPINAL ANAESTHESIA - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/017050). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017050	CTRI/2019/01/017050	A1	A1
2045	MGM MEDICAL COLLEGE (2019): NIL - COMPARISON OF TWO DIFFERENT DOSES OF ORAL GABAPENTIN FOR POST OPERATIVE ANALGESIA IN LOWER LIMB SURGERY UNDER SPINAL ANAESTHESIA - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/017145). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017145	CTRI/2019/01/017145	A1	A1
2046	All India Institute of Medical SciencesNew Delhi (2019): NIL - Efficacy of Intercostal Radio Frequency Ablation (IC-RFA) for the Management of Chronic Post-Thoracotomy Pain syndrome (PTPS) - WHO ICTRP (CTRI/2019/02/017460). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017460	CTRI/2019/02/017460	A1	A1
2047	SIBHA SD (2019): NIL - To evaluate the role of gabapentin as a pre-emptive analgesia in patients undergoing laparoscopic hernia repair - WHO ICTRP (CTRI/2019/02/017494). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017494	CTRI/2019/02/017494	A1	A1
2048	Dr Pavithra (2019): IEC/2018/435 - A prospective double blinded control study comparing the efficacy of Pregabalin and Gabapentin as a premedication in influencing postoperative analgesia for lower abdominal surgeries performed under subarachnoid block - WHO ICTRP (CTRI/2019/03/018053). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018053	CTRI/2019/03/018053	A1	A1
2049	ESI Institute of Pain Management (2019): NIL - Effectiveness of Anti-neuropathic medicines(Gabapentin and - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018467). Stand des	CTRI/2019/04/018467	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018467			
2050	S N Medical college and HSK Hospital (2019): NIL - Gabapentin as pre oparative analgesic agent given to total abdominal hysterectomy for postoperative analgesia under - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018648). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018648	CTRI/2019/04/018648	A1	A1
2051	Department of Anaesthesiology (2019): NIL - Effects of oral Melatonin and Gabapentin on Attenuation of Haemodynamic response to Tracheal intubation - A Prospective Randomized Double Blind Comparative Study. - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018717). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018717	CTRI/2019/04/018717	A1	A1
2052	Sachitha D (2019): NIL - PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY OF PREOPERATIVE USE OF ORAL GABAPENTIN WITH AND WITHOUT INTRAVENOUS DEXAMETHASONE FOR POSTOPERATIVE PAIN, NAUSEA AND VOMITING IN PATIENTS UNDERGOING CESAREAN SECTION UNDER SPINAL ANESTHESIOLOGY - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018708). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018708	CTRI/2019/04/018708	A1	A1
2053	Indira Gandhi Institute of Medical Sciences (2019): NIL - Study of two different doses of pre-emptive gabapentin on post operative pain relief and morphine requirement after mastectomy - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/018962). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/018962	CTRI/2019/05/018962	A1	A1
2054	DR RAM MANOHAR LOHIA INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCES LUCKNOW (2019): NIL - "Comparative study of USG guided pectoral blocks versus efficacy of preoperative oral gabapentin for post operative analgesia in patients undergoing breast surgery - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/019374). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019374	CTRI/2019/05/019374	A1	A1
2055	Dr Deepak Khare (2020): NIL - Attenuation Of Hemodynamic Responses During Laryngoscopy And Endotracheal Intubation- A Comparative Study Between Oral Gabapentin And Oral Clonidine. - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023859). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023859	CTRI/2020/03/023859	A1	A1
2056	Tata Memorial Hospital (2020): 3421 Version 2.0 Dated 07/02/2020 - A randomized study to evaluate the effectiveness of Gabapentin on Oral-Mucositis induced pain due to chemo-radio therapy in patients with head and neck cancers. - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/024269). Stand des	CTRI/2020/03/024269	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024269			
2057	Maulana Azad Institute of Dental Sciences (2020): NIL - Efficacy of various medical treatmentmodalities in management of Trigeminal Neuralgia: A Randomized Clinical Controlled Trial - None - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/024368). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024368	CTRI/2020/03/024368	A1	A1
2058	DR SURUCHI (2020): Not registered in any other registry - Evaluating the role of Gabapentin on incidence and severity of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Traumatic Brain Injury: a prospective randomized study - WHO ICTRP (CTRI/2020/04/024537). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024537	CTRI/2020/04/024537	A1	A1
2059	R KAVYA (2020): NIL - A Comparative study of three different doses of oral Gabapentin as Ã¢??preemptive analgesicÃ¢?? in patients undergoing elective Gynecologic oncological surgeries under general anaesthesia. - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025131). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025131	CTRI/2020/05/025131	A1	A1
2060	nil (2020): NIL - Comparison between gabapentin and pregabalin as premedication before spinal anesthesia in lower abdominal surgery. - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025386). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025386	CTRI/2020/05/025386	A1	A1
2061	Wake Forest University Health Sciences (2015): IRB00032506 - Predicting, Understanding, and Speeding Recovery After Total Knee Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT02685735). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685735	NCT02685735	A1	A1
2062	University of California, Davis (2018): 1166778 - Perioperative Analgesia Using Gabapentin in Head and Neck Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03682367). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682367	NCT03682367	A1	A1
2063	New York State Psychiatric Institute (2017): 7476 - Medication Development for Opioid and Alcohol Abuse: Laboratory Study in Humans - WHO ICTRP (NCT03205423). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03205423	NCT03205423	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2064	University of Chicago (2018): IRB17-1550 - A Phase II Randomized Trial of Prophylactic Gabapentin Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Patients Receiving Induction Chemotherapy Followed by Response-Stratified Locoregional Therapy for Locoregionally-Advanced, HPV-Related Oropharyngeal Cancer: An Optima II Secondary Study - WHO ICTRP (NCT03423264). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03423264	NCT03423264	A1	A1
2065	Western University, Canada (2017): 110350 - Efficacy of Multimodal Analgesia Following Hip Arthroscopy - WHO ICTRP (NCT03351439). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03351439	NCT03351439	A1	A1
2066	Boston Medical Center (2019): H-39162 UH3AA026193 - Pilot Study of Opioid-receptor Antagonists to Reduce Pain and Inflammation Among HIV-Infected Persons With Alcohol Problems - WHO ICTRP (NCT04052139). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052139	NCT04052139	A1	A1
2067	Weill Medical College of Cornell University (2020): 19-08020686 - The Use of Gabapentin for Post-Operative Pain Control and Narcotic Reduction in Scrotal Surgery - WHO ICTRP (NCT04230980). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230980	NCT04230980	A1	A1
2068	MetroHealth Medical Center (2020): IRB19-00117 - Evaluation of Initiation Time on the Efficacy of Gabapentin in Treating Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury (SCI) - WHO ICTRP (NCT04256603). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04256603	NCT04256603	A1	A1
2069	Pfizer (2020): A9451181 - A PHASE 4, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO AND ACTIVE-CONTROLLED, SINGLE-DOSE, FIVE-WAY CROSSOVER STUDY EVALUATING THE ABUSE POTENTIAL OF THREE DOSES OF NEURONTIN(REGISTERED) TAKEN ORALLY IN HEALTHY, NON-DRUG DEPENDENT PARTICIPANTS WITH SEDATIVE DRUG ABUSE EXPERIENCE - WHO ICTRP (NCT04570436). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570436	NCT04570436	A1	A1
2070	Mansoura university children hospital (2020): - Does gabapentin reduce postoperative opioid analgesic requirements in pediatric open heart surgery? - WHO ICTRP (PACTR202004795873163). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR202004795873163	PACTR202004795873163	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2071	FakultÃ¤tsleitung (2010): 2008-005167-33 GABATAX 1210 U1111-1112-5612 ZS EK 11 425/09 - Gabapentin as symptomatic therapy of cerebellar ataxia in degenerative and inflammatory CNS-disease - GABATAX - WHO ICTRP (DRKS00000269). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000269	DRKS00000269	A1	A1
2072	Insitut fÃ¼r Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule KÃ¶ln (2014): 21/2014 - The preventive effect of Sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinka alcaloid induced peripheral neuropathies - STOP - WHO ICTRP (DRKS00006088). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006088	DRKS00006088	A1	A1
2073	PARKE DAVIS, (2000): - A RANDOMIZED OPEN-LABELED ESSAY TO DETERMINE THE RELATIVE EFFICACY AND SAFETY OF A FIXED DOSAGE OF GABAPENTIN VERSUS OPTIONAL EVALUATION FOR THE TREATMENT OF PAINFUL DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY - WHO ICTRP (PER-004-00). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-004-00	PER-004-00	A1	A1
2074	PFIZER S.A., (2008): EUCTR2007-003161-40-PT - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES - WHO ICTRP (PER-115-07). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-115-07	PER-115-07	A3	A3
2075	Hermanos Ameijeiras Hospital (2019): VERSION 0.0 Number 2645 - Efficacy of enhanced recovery protocols implementation in cardiac surgery. Randomized clinical trial - ERACSE - WHO ICTRP (RPCEC00000304). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000304	RPCEC00000304	A1	A1
2076	None (2019): - The effectiveness of gabapentin compared to acetaminophen for pain control in postpartum patients following vaginal delivery in Phramongkutklao hospital - WHO ICTRP (TCTR20200323001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200323001	TCTR20200323001	A1	A1
2077	H.R.H. Maha Chakri Sirindhorn Medical Center (MSMC) (2019): - Efficacy of Preemptive Analgesia on Tourniquet and Post-Operative Pain Relief in Open Carpal Tunnel Release : A Prospective Randomized Control Trial - WHO ICTRP (TCTR20200317006). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200317006	TCTR20200317006	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2078	none (2020): - Effect of topical Zingiber cassumunar on painful diabetic neuropathy : A double-blind controlled trial - WHO ICTRP (TCTR20200221001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200221001	TCTR20200221001	A1	A1
2079	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2020): - Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Gabapentin Capsule (300 mg) relative to NEURONTINTM 300 mg in healthy Thai volunteers under fasting condition - WHO ICTRP (TCTR20200109001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200109001	TCTR20200109001	A1	A1
2080	Operating room 888 Golden Jubilee Medical center faculty siriraj hospital (2019): - Drug Interaction of Gabapentin and Opioids in General Anesthesia - WHO ICTRP (TCTR20191020001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191020001	TCTR20191020001	A1	A1
2081	Research and Development Center (2018): - Gabapentin for the treatment of visual hallucination associated with Parkinson's disease - WHO ICTRP (TCTR20181220008). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20181220008	TCTR20181220008	A1	A1
2082	International Bio Service (2018): - Randomized, Open-label, Two-way Crossover Bioequivalence Study of Generic Gabapentin 300 mg Capsules and Reference Product (NEURONTINÃ¢?Â¢ 300 mg) in Healthy Thai Volunteers under Fasting Conditions - WHO ICTRP (TCTR20180828014). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180828014	TCTR20180828014	A1	A1
2083	none (2017): - The efficacy of preemptive gabapentin for pain reduction after gynecologic surgery - WHO ICTRP (TCTR20170809002). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170809002	TCTR20170809002	A1	A1
2084	Urmia university of medical sciences (2017): 92-01-32-1040 - Comparison of the effect of Topiramate versus Gabapentin on Neuropathic pain in patients with polyneuropathy - WHO ICTRP (TCTR20170615001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170615001	TCTR20170615001	A1	A1
2085	Ratchadapisek Sompoj Fund, Chulalongkorn University (2017): - Bioequivalence study of gabapentin 300 mg capsule in Thai healthy volunteers - WHO ICTRP (TCTR20170127001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170127001	TCTR20170127001	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2086	The Medical Association of Thailand (2014): - Gabapentin as an Adjuvant Analgesic with Opioids for the Management of Metastatic Bone Pain: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial - WHO ICTRP (TCTR20140418002). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140418002	TCTR20140418002	A1	A1
2087	Faculdade de Medicina de Botucatu - Botucatu, SP, Brazil (2016): 476.759 NÂº 24387713.1.0000.5411 CAAE - Gabapentin versus dexclorfeniramine in the treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients: a randomized clinical trial, double-blind and controlled - WHO ICTRP (RBR-4rxr2c). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4rxr2c	RBR-4rxr2c	A1	A1
2088	Instituto de Ortopedia e Traumatologia de Joinville - Joinville, SC, Brazil (2019): 14124618.7.0000.5362 3.503.046 - Gabapentin as an adjuvant in the management of pain in the postoperative of Anterior Cruciate Ligament surgeries: a double, blind, randomized and controlled study - WHO ICTRP (RBR-3zvc3s). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3zvc3s	RBR-3zvc3s	A1	A1
2089	Universidade do Oeste de Santa Catarina - JoaÃ§aba, SC, Brazil (2020): CAAE: 98051718.4.0000.5367 NÃºmero do Parecer: 2.931.506 - The use of gabapentin in the management of postoperative pain in Crosslinking - WHO ICTRP (RBR-23r5mc). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-23r5mc	RBR-23r5mc	A1	A1
2090	Mayo Clinic (2008): 07-006133 CDR0000585065 MC0738 NCI-2011-00406 P30CA015083 - The Effect of Antidepressants and Gabapentin on Tamoxifen Pharmacokinetics: A Prospective Study - WHO ICTRP (NCT00667121). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00667121	NCT00667121	A1	A1
2091	59th Medical Wing (2010): FWH20090188H WS499026 - Gabapentin in Functional Dyspepsia Refractory to Proton Pump Inhibition - WHO ICTRP (NCT01052896). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01052896	NCT01052896	A1	A1
2092	New York State Psychiatric Institute (2015): 7165R - Gabapentin in Patients at Clinical Risk for Psychosis - WHO ICTRP (NCT02557945). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557945	NCT02557945	A1	A1
2093	State University of New York at Buffalo (2020): STUDY00004549 - Multimodal Pain Management After Robotic-Assisted Total Laparoscopic Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT04429022). Stand des Eintrags: 01.10.2020.	NCT04429022	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04429022			
2094	University of Edinburgh (2015): 19702 2014-005035-13 - GaPP 2: A multicentre randomised controlled trial of the efficacy and mechanism of action of gabapentin for the management of chronic pelvic pain in women - WHO ICTRP (ISRCTN77451762). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77451762	ISRCTN77451762	A1	A1
2095	University at Buffalo (2014): 1R01HD076313-01A1 496486-3 - Comparison of Gabapentin and Metoclopramide for Treating Hyperemesis Gravidarum - WHO ICTRP (NCT02163434). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163434	NCT02163434	A1	A1
2096	OrthoCarolina Research Institute, Inc. (2018): Pro00021833 - Opioid-Free Shoulder Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT03540030). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03540030	NCT03540030	A1	A1
2097	Roswell Park Cancer Institute (2018): I 61117 NCI-2018-01055 P30CA016056 - A Randomized, Open-Label Study to Assess the Pain, Toxicity, and Quality of Life Effects of Adding Venlafaxine to the Pain Management Regimen for Patients Treated With Chemoradiation for Head and Neck Cancer - WHO ICTRP (NCT03574792). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574792	NCT03574792	A1	A1
2098	Maastricht University Medical Center + (2011): - A randomized, four-way crossover, comparative bio-availability study of branded (NeurontinÂ®) and three generic 800 mg gabapentin tablets in healthy subjects under fasting conditions. - WHO ICTRP (NTR2964). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2964	NTR2964	A1	A1
2099	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH; A member of the UCB group (2004): SP774 - An international open-label extension trial to determine safety and efficacy of long-term oral SPM 927 in patients with partial seizures - WHO ICTRP (2004-000152-16). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000152-16-LT	2004-000152-16	A5	A5
2100	UCB Pharma SA (2010): SP1007 - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE TOLERABILITY, SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE (200 mg - 400mg/day) AS ADD-ON THERAPY FOR PATIENTS WITH PARTIAL ONSET EPILEPSY USING A FLEXIBLE DOSE-ESCALATION SCHEDULE AND INDIVIDUALIZED MAINTENANCE DOSES - SELF - WHO ICTRP (2010-019268-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2010-019268-35	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019268-35-FR			
2101	SCHWARZ BIOSCIENCES Inc. (2004): SP757 - A multi-center, open-label trial to investigate the safety and tolerability of intravenous SPM 927 as replacement for oral SPM 927 in subjects with partial seizures with or without secondary generalization. - WHO ICTRP (2004-002322-22). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002322-22-LT	2004-002322-22	A2	A2
2102	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2006): 2004-000551-42-ES SP746 - A multicenter, open-label, follow-on trial to assess the long-term safety and efficacy of lacosamide in subjects with painful distal diabetic neuropathy including a double-blind, randomized time point withdrawal subtrial - WHO ICTRP (2004-000551-42). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000551-42-AT	2004-000551-42	A1	A1
2103	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2006): SP905 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 400MG/DAY LACOSAMIDE IN SUBJECTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE - WHO ICTRP (2006-005048-97). Stand des Eintrags: 01.07.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005048-97-DE	2006-005048-97	A1	A1
2104	UCB Biosciences, Inc (2014): SP1047 - A multicenter, open-label study to investigate the pharmacokinetics of commercial lacosamide oral formulation as therapy in children (aged 1 month to 17 years) with epilepsy. - WHO ICTRP (2014-002629-36-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 01.08.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002629-36-Outside-EU/EEA	2014-002629-36-Outside-EU/	A1	A1
2105	UCB Pharma (2005): SP0768 - A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial to Assess the Efficacy and Safety of SPM 927 (200, 400, and 600mg/Day) in Subjects With Painful Distal Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00135109). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135109	NCT00135109	A1	A1
2106	UCB Pharma (2005): SP0754 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (400mg/Day and 600mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT00136019). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00136019	NCT00136019	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2107	UCB Pharma (2005): SP0742 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial to Assess the Efficacy and Safety OF 200, 400, AND 600 mg/Day SPM 927 in Subjects With Painful Distal Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00235469). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235469	NCT00235469	A1	A1
2108	UCB Pharma (2005): SP0690 - An Open-Label Follow-on Trial to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Oral SPM 927 in Subjects With Postherpetic Neuralgia (PHN) - WHO ICTRP (NCT00238511). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00238511	NCT00238511	A1	A1
2109	UCB Pharma (2005): SP0743 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of 400mg/Day and 600mg/Day SPM 927 (Lacosamide) in Subjects With Painful Distal Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00238524). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00238524	NCT00238524	A1	A1
2110	UCB Pharma (2009): SP0665 - An Open-label follow-on Trial to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Oral SPM 927 in Subjects With Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00861042). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861042	NCT00861042	A1	A1
2111	UCB Pharma (2009): SP0655 - A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Pilot Trial to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SPM 927 in Subjects With Postherpetic Neuralgia (PHN). - WHO ICTRP (NCT00861068). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861068	NCT00861068	A1	A1
2112	UCB Pharma (2009): SP0614 - A Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Trial to Investigate Safety and Efficacy of SPM927 in Painful Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00861445). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00861445	NCT00861445	A1	A1
2113	UCB Pharma (2011): 2010-023164-40 SP1046 - A Phase I, Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Single-center, Single-dose, Three-way Cross-over Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lacosamide Tablets in Healthy Male Chinese and Japanese Subjects - WHO ICTRP (NCT01375387). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01375387	NCT01375387	A1	A1
2114	University of Kiel (2011): LCM-TMS-2010 - Effects of Lacosamide on Human Motor Cortex Excitability: a Transcranial Magnetic Stimulation Study - WHO ICTRP	NCT01382017	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT01382017). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01382017			
2115	Royal College of Surgeons, Ireland (2011): RCSI_LCM - A Pharmacogenomic Exploration of Lacosamide Response - WHO ICTRP (NCT01399528). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01399528	NCT01399528	A5	A5
2116	UCB Pharma (2011): SP0952 - Single-site, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Single/Repeated Dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety/Tolerability of Lacosamide in 3 Dosages in Healthy Male Korean Subjects - WHO ICTRP (NCT01450111). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01450111	NCT01450111	A1	A1
2117	UCB Pharma (2012): 2011-004911-21 EP0013 - Single-center, Open-label, Randomized 2-way Crossover Study of the Effect of Lacosamide 200 mg Twice Daily on the Single-dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin (25 mg) in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT01526083). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01526083	NCT01526083	A1	A1
2118	UCB Pharma (2012): SP0998 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, 2-period Crossover Study of Neuropsychological Effects of Lacosamide and Carbamazepine Immediate Release in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01530022). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530022	NCT01530022	A1	A1
2119	UCB Pharma (2012): SP1031 - A Multicenter, Open-label Study to Determine the Effects of Lacosamide on Sleep in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01530386). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01530386	NCT01530386	A1	A1
2120	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01587339). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
2121	UCB BIOSCIENCES GmbH (2013): SP0641 - Open, Non-randomized, Sequential Group Comparison to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 100 mg SPM 927 in Male and Female Subjects With Renal Impairment Including Subjects Requiring Dialysis Compared With Male and Female Healthy Subjects Following Single-dose Administration - WHO ICTRP (NCT01796938). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01796938	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796938			
2122	Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (2013): LACO-EXP - Observational Retrospective Study of Effectivity and Tolerability in Patients With Lacosamide Medication - WHO ICTRP (NCT01858870). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01858870	NCT01858870	A5	A5
2123	UCB Pharma SA (2013): 2012-003084-21 EP0036 - A Single Center Open-label, Randomized, Single-dose, 3-way Crossover Study to Compare the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lacosamide Administered as Oral Tablet or Intravenous Infusion in Healthy Japanese Subjects - WHO ICTRP (NCT01986608). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986608	NCT01986608	A1	A1
2124	UCB Pharma SA (2011): SP0978 - A multi-center, open-label, single-arm study to evaluate hormone and lipid levels in male subjects with partial onset seizures after a switch of treatment from carbamazepine as adjunctive treatment to levetiracetam to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam. - WHO ICTRP (2010-022534-84). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022534-84-DE	2010-022534-84	A5	A5
2125	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - Ketogenic diet treatment of epilepsy in infants - WHO ICTRP (2013-002195-40). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002195-40-GB	2013-002195-40	A1	A1
2126	UCB Pharma (2008): SP616 - A Multicenter, Double-blind, Double-dummy, Randomized Trial to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous SPM 927 as Replacement for Oral SPM 927 in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT00800215). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00800215	NCT00800215	A2	A2
2127	University of Schleswig-Holstein (2012): UCB-LCM-2011 - Lacosamid-i.v.-Register - WHO ICTRP (NCT01620840). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620840	NCT01620840	A2	A2
2128	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2008): SP904 - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Use of Lacosamide Monotherapy and Safety of Lacosamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Subjects with Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (2007-005440-25). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2007-005440-25	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005440-25-GB			
2129	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (2013): AD101_01 - EVALUATION OF SEIZURE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR RELATED EPILEPSY TREATED WITH LACOSAMIDE AS ADD-ON THERAPY: A PROSPECTIVE EXPLORATIVE STUDY - LACO_ADD_ON - WHO ICTRP (2013-001834-16). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001834-16-IT	2013-001834-16	A1	A1
2130	UCB BIOSCIENCES GmbH (2010): SP0993 - A MULTICENTER, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMIZED, POSITIVE CONTROLLED STUDY COMPARING THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) TO CONTROLLED RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS (=16 YEARS) NEWLY OR RECENTLY DIAGNOSED WITH EPILEPSY AND EXPERIENCING PARTIAL ONSET OR GENERALIZED TONIC CLONIC SEIZURES - WHO ICTRP (2010-019765-28). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019765-28-DE	2010-019765-28	A2	A2
2131	State University of New York - Downstate Medical Center (2011): 11-011 - Effects of Adjunctive Lacosamide on Mood States and Quality of Life (QOL) in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01296880). Stand des Eintrags: 04.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01296880	NCT01296880	A5	A5
2132	Lawson Health Research Institute (2015): 100739 - Prospective, Randomized, Single-blinded Comparative Trial of IV Lacosamide Versus Phenytoin for Seizure Management - WHO ICTRP (NCT02409433). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02409433	NCT02409433	A1	A1
2133	M.D. Anderson Cancer Center (2011): BTTC11-01 NCI-2011-03055 - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lacosamide for Seizure Prophylaxis in Patients With High-Grade Gliomas - WHO ICTRP (NCT01432171). Stand des Eintrags: 01.06.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432171	NCT01432171	A1	A1
2134	Indiana University School of Medicine (2014): 1408905316 - Effects of Lacosamide on Post-operative Opioid Requirements After a Total Hip Arthroplasty: A Randomized Double -Blinded, Placebo-controlled Pilot Study. - WHO ICTRP (NCT02342977). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02342977	NCT02342977	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2135	Lawson Health Research Institute (2012): LIVE 001 - Lacosamide IV and EEG/EKG (LIVE) Study - WHO ICTRP (NCT01724918). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724918	NCT01724918	A2	A2
2136	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2004): SP830 - A multi-center, open-label trial to assess the long-term safety and efficacy of SPM 927 in subjects with painful diabetic neuropathy - WHO ICTRP (2004-000960-28). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000960-28-SK	2004-000960-28	A1	A1
2137	Javier E. Morales Sarabia (2016): LACO15 - Analgesic efficacy of intravenous lacosamide administered perioperatively for thoracic surgery with thoracotomy approach. - LACO15 - WHO ICTRP (2015-001769-14). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001769-14-ES	2015-001769-14	A2	A2
2138	UCB BIOSCIENCES GmbH (2010): SP0994 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, FOLLOW UP STUDY EVALUATING THE LONG TERM SAFETY OF LACOSAMIDE (200 TO 600MG/DAY) IN COMPARISON WITH CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE (400 TO 1200MG/DAY), USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL ONSET OR GENERALIZED TONIC CLONIC SEIZURES =16 YEARS OF AGE COMING FROM THE SP0993 STUDY - WHO ICTRP (2010-021238-74). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021238-74-DE	2010-021238-74	A2	A2
2139	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2004): SP755 - Estudio multicÃ©ntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en grupos paralelos, para investigar la eficacia y la seguridad de SPM927 (200 mg y 400 mg/dÃ-a)como tratamiento complementario en pacientes con crisis parciales, con o sin generalizaciÃ³n secundaria - WHO ICTRP (2004-000290-58). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000290-58-ES	2004-000290-58	A8	A8
2140	UCB Pharma (2008): SP0942 - Post-Authorization Safety Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of VimpatÂ® (Lacosamide) as Add-On Therapy in Epilepsy Patients With Partial-Onset Seizures Who Are Uncontrolled on Current Therapy - WHO ICTRP (NCT00771927). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00771927	NCT00771927	A5	A5
2141	UCB Pharma GmbH (2010): SP0973 - A Non-interventional Post-marketing Study, Evaluating Seizure Control and Tolerability of VimpatÂ® as Adjunctive Therapy to One Baseline Antiepileptic Drug in Epilepsy Patients With Partial-onset Seizures With or Without Secondary Generalization in Daily Clinical Practice in Germany - WHO ICTRP (NCT01098162). Stand des	NCT01098162	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01098162			
2142	University of Alabama at Birmingham (2010): JPS-001 - A Pilot Study of NSICU Assessment of Seizure Prophylaxis With Lacosamide - WHO ICTRP (NCT01110187). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01110187	NCT01110187	A3	A3
2143	The Cleveland Clinic (2010): UCB-SLEEP - Searching for "Sleep Friendly" Therapies for a Sleepy Population: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial to Assess the Effects of Lacosamide on Sleep and Wake in Adults With Focal Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01190098). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01190098	NCT01190098	A4	A4
2144	UCB Pharma (2010): SP1021 - Multi-center, Observational, Drug-utilization Study in Belgium to Evaluate the Use of VIMPATÂ® in Clinical Practice as Adjunctive Treatment of Partial Onset Epilepsy in Subjects Aged 16 and Older. - WHO ICTRP (NCT01236001). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236001	NCT01236001	A5	A5
2145	UCB Pharma GmbH (2012): SP1065 - A Non-interventional, Observational Study Evaluating Changes in Drug Load and Seizure Frequency Using Vimpat (Lacosamide) in Daily Clinical Practice in Combination Therapy With Sodium Channel Blocking Anti-epileptic Drugs (AEDs) or Non Sodium Channel Blocking AEDs - WHO ICTRP (NCT01673282). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673282	NCT01673282	A5	A5
2146	UCB Pharma (2005): SP0745 - A Multi-Center, Open-Label, Follow-On Trial to Assess the Long Term Safety and Efficacy of SPM 927 in Subjects With Painful Distal Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00235443). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235443	NCT00235443	A1	A1
2147	UCB Pharma (2005): SP0647 - An Open-label Continuation Trial to Assess the Continued Efficacy and Safety of Ascending Doses of Lacosamide in Subjects With Chronic Refractory Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00237458). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237458	NCT00237458	A1	A1
2148	UCB Pharma (2006): SP0887 - A Parallel, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Proof of Concept Trial to Assess the Efficacy and Safety of 400 mg/Day Lacosamide Tablets in Subjects With Signs and Symptoms Associated With Fibromyalgia Syndrome - WHO ICTRP (NCT00401830). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00401830	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401830			
2149	UCB Pharma (2007): SP0906 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Assess the Efficacy and Safety of 100mg/Day and 300mg/Day Lacosamide for Migraine Prophylaxis. - WHO ICTRP (NCT00440518). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00440518	NCT00440518	A1	A1
2150	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2007): 2007-005439-27 SP0902 - A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400 mg/Day Monotherapy in Subjects With Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00520741). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520741	NCT00520741	A3	A3
2151	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2007): 2014-004398-18 SP0756 - An Open-label Extension Trial to Determine Safety and Efficacy of Long-term Oral SPM 927 in Patients With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00522275). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00522275	NCT00522275	A5	A5
2152	UCB Pharma (2007): 2007-005440-25 SP0904 - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Use of Lacosamide Monotherapy and Safety of Lacosamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00530855). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530855	NCT00530855	A3	A3
2153	UCB Pharma (2007): SP0615 - An Open-label Extension Trial to Determine Tolerability and Efficacy of Long-term Oral SPM 927 as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00552305). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00552305	NCT00552305	A5	A5
2154	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2008): 2014-004384-21 SP0926 - A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00655486). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655486	NCT00655486	A5	A5
2155	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2008): 2014-004378-40 SP0925 - A Multicenter, Open-label Trial to Assess the Safety and Tolerability of a Single Intravenous Loading Dose of Lacosamide Followed by Oral Lacosamide Maintenance as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00655551). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00655551	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655551			
2156	UCB Pharma (2009): 2009-011181-28 SP0954 - An Open-Label, Multicenter, Multinational Study of Lacosamide as First Add-On Anti-epileptic Drug (AED) Treatment in Subjects With Partial-Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00955357). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00955357	NCT00955357	A5	A5
2157	Evan Fertig (2010): NEREG-002 - Phase IV Study of Cognitive and Behavioral Effects of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01175954). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01175954	NCT01175954	A3	A3
2158	Brigham and Women's Hospital (2011): 2010-P-001630 - Open Label Trial of Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy in Patients With a Seizure Disorder - WHO ICTRP (NCT01345058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345058	NCT01345058	A3	A3
2159	Aatif Husain (2011): DCRI-CEMC101.01 Pro00033295 Pro00037794 - Utility of Intravenous Lacosamide Compared With Fosphenytoin in the Treatment of Patients With Frequent Nonconvulsive Seizures - WHO ICTRP (NCT01458522). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458522	NCT01458522	A2	A2
2160	UCB Pharma (2011): 2011-002461-37 SP0980 - Open-label, Single Arm, Study Evaluating Tolerability and Efficacy of Lacosamide When Added to Levetiracetam With Withdrawal of Concomitant Sodium Channel Blocking Antiepileptic Drug in Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01484977). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484977	NCT01484977	A5	A5
2161	UCB Pharma SA (2012): 2014-003622-41 EP0008 JapicCTI-121988 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Uncontrolled Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT01710657). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01710657	NCT01710657	A2	E
2162	UCB Japan Co. Ltd. (2014): EP0024 - A Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Lacosamide as Replacement for Oral Lacosamide in Japanese Adults With Partial-onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT02192814). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff:	NCT02192814	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192814			
2163	UCB BIOSCIENCES GmbH (2014): EP0045 - A Noninterventional Study of VimpatÂ® (Lacosamide) as Adjunctive Antiepileptic Drug Therapy in Patients With Brain Tumor-related Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02276053). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276053	NCT02276053	A5	A5
2164	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2014): MAES-003 - Evaluation of Efficacy and Safety of Levetiracetam, Lacosamide and Ketamine as Adjunctive Treatment of Refractory Status Epilepticus - WHO ICTRP (NCT02726867). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726867	NCT02726867	A1	A1
2165	UCB Biopharma S.P.R.L. (2016): 2016-002462-31 EP0059 - A Single-Center, Open-Label, Randomized, Single-Oral Dose, 2-Way Cross-Over Study to Investigate the Bioequivalence Between Lacosamide Tablet and Dry Syrup in Healthy Male Japanese Subjects - WHO ICTRP (NCT02972125). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972125	NCT02972125	A1	A1
2166	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): SP1001 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, 2-Period Crossover Study to Investigate the Bioequivalence of Lacosamide Tablet (200mg) and Syrup (10mg/ml) in Healthy Chinese Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03086382). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086382	NCT03086382	A1	A1
2167	UCB Biopharma S.P.R.L. (2017): SP1043 - A Randomized, Open-Label, Single-Dose, 2-Way Crossover Study to Investigate the Bioequivalence of Lacosamide 200mg Administered as Intravenous Solution and Oral Tablet in Healthy Chinese Male Subjects - WHO ICTRP (NCT03204474). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204474	NCT03204474	A1	A1
2168	Academisch Ziekenhuis Maastricht (2013): 2013-001511-70 SFN-Lacosamide - Efficacy, Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Gain-of-function Nav1.7 Mutations Related Small Fiber Neuropathy: a Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Crossover Trial - WHO ICTRP (NCT01911975). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911975	NCT01911975	A1	A1
2169	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02374567	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567			
2170	UCB Biosciences Inc. (2013): EP0034 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, LONG-TERM EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH EPILEPSY WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - WHO ICTRP (2012-005012-26). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005012-26-BE	2012-005012-26	A1	A1
2171	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2010): 2014-004379-22 SP0961 - An Open-Label Pilot Study to Assess the Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01118949). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118949	NCT01118949	A1	A1
2172	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2010): 2014-004375-23 SP0962 - An Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Seizure Frequency Associated With Long-Term Oral Lacosamide for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01118962). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118962	NCT01118962	A1	A1
2173	UCB Pharma (2010): 2010-019268-35 SP1007 - A Multicenter, Open Label Study to Evaluate the Tolerability, Safety and Efficacy of Lacosamide (200mg - 400mg/Day) as add-on Therapy for Patients With Partial Onset Epilepsy Using a Flexible Dose-escalation Schedule and Individualized Maintenance Doses - WHO ICTRP (NCT01235403). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235403	NCT01235403	A5	A5
2174	UCB Pharma (2013): 2012-004996-38 SP0969 - A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects With Epilepsy =4 Years to - WHO ICTRP (NCT01921205). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921205	NCT01921205	A1	A1
2175	UCB Biosciences Inc. (2013): SP0966 - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS =1 MONTH TO - WHO ICTRP (2012-001446-18). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001446-18-DE	2012-001446-18	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2176	University of TÃ¼bingen (2016): 357-0-0 - Pathophysiology-based therapy of epileptic encephalopathies - WHO ICTRP (2016-001611-20). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001611-20-DE	2016-001611-20	A1	A1
2177	UCB Pharma (2009): 2011-001558-27 SP0847 - A Multicenter, Open-Label Study To Investigate The Safety, Tolerability, And Pharmacokinetics Of Lacosamide (LCM) Oral Solution (Syrup) As Adjunctive Therapy In Children With Partial-Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00938431). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938431	NCT00938431	A1	A1
2178	University of the Ryukyus Hospital (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000028778). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028778	JPRN-UMIN000028778	A1	A1
2179	Fujita Health University School of Medicine (2018): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000031579). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031579	JPRN-UMIN000031579	A1	A1
2180	UCB Pharma (2013): 2012-001446-18 SP0966 - A MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS =1 MONTH TO - WHO ICTRP (NCT01969851). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969851	NCT01969851	A1	A1
2181	Danish Pain Research Center (2018): 2018-003110-40 LACOSAMIDE-2018 - The Effect of Lacosamide in Peripheral Neuropathic Pain: a Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Phenotype-stratified Study - WHO ICTRP (NCT03777956). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777956	NCT03777956	A1	A1
2182	Dong-A University Hospital (5-21): - A randomized, double blind, two-way crossover clinical trial to evaluate of pharmacokinetic profiles of lacosamide in Korean subjects - WHO ICTRP (KCT0003959). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003959	KCT0003959	A4	A4
2183	West China Second Hospital, Sichuan University (7-13): - The effectiveness and safety of Lacosamide added to monotherapy in children (>=4 years and - WHO ICTRP (ChiCTR1900024507). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024507	ChiCTR1900024507	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2184	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2016): 2014-003294-42 EP0060 - A Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety and Tolerability of Intravenous Lacosamide in Children (>= 1 Month to - WHO ICTRP (NCT02710890). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02710890	NCT02710890	A1	A1
2185	UCB Pharma SA (2013): EP0009 - A Multi-center, Open-label, Uncontrolled, Long-term, Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Japanese and Chinese Adults With Partial-onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT01832038). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832038	NCT01832038	A5	A5
2186	UCB Japan Co. Ltd. (2014): EP0057 - Multicenter, Open-Label, Long-Term Study to Investigate the Safety of Conversion to Lacosamide at Doses up to 600 mg/Day as Monotherapy in Japanese Adults With Partial-Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT02124564). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124564	NCT02124564	A2	A2
2187	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): EP0072 - Compassionate Use Program With Lacosamide in Patients With Partial-onset or Generalized Tonic-clonic Seizures =16 Years of Age Coming From the SP0994 Study - WHO ICTRP (NCT03559673). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03559673	NCT03559673	A5	A5
2188	UCB Japan Co., Ltd. (2015): NCT02408523 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-153103). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153103	JPRN-JapicCTI-153103	A1	A1
2189	SCHWARZ BIOSCIENCES GmbH (2006): SP874 - A MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF 400MG/DAY LACOSAMIDE IN SUBJECTS WITH PAINFUL DISTAL DIABETIC NEUROPATHY USING TWO DIFFERENT TITRATION SCHEMES - WHO ICTRP (2005-005788-27). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005788-27-GB	2005-005788-27	A1	A1
2190	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT4 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial in healthy subjects to investigate the effects of	2019-000908-15	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by functional magnetic resonance imaging (FMRI) of the brain - WHO ICTRP (2019-000908-15). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000908-15-DK			
2191	UCB BioPharma SPRL (2015): 2015-001549-96-FI SP1042 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, FOLLOW-UP STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM USE OF LACOSAMIDE (FLEXIBLE DOSE FROM 200 TO 600 MG/DAY) USED AS MONOTHERAPY IN SUBJECTS WHO COMPLETED SP0994 AND RECEIVED LACOSAMIDE MONOTHERAPY TREATMENT - WHO ICTRP (2015-001549-96). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001549-96-SE	2015-001549-96	A2	A2
2192	UCB Biopharma S.P.R.L. (2015): 2015-001549-96 SP1042 - A Multicenter, Open-label, Follow-up Study to Assess the Long-term Use of Lacosamide (Flexible Dose From 200 to 600 mg/Day) Used as Monotherapy in Subjects Who Completed SP0994 and Received Lacosamide Monotherapy Treatment - WHO ICTRP (NCT02582866). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582866	NCT02582866	A3	A3
2193	Takahashi Kenzo (2019): 000028778 - Efficacy and safety of lacosamide in patients with erythromelalgia due to SCN9A gene mutation - Lacosamide for familial erythromelalgia - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs071180055). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180055	JPRN-jRCTs071180055	A1	A1
2194	Seoul National University Hospital (2018): 0620181410 - Efficacy and Safety of Rapid Titration Protocols of Lacosamide: An Exploratory Study - WHO ICTRP (NCT03607851). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03607851	NCT03607851	A3	A3
2195	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): SP0982 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY FOR UNCONTROLLED PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN SUBJECTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY - Valor - WHO ICTRP (2011-003100-21). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003100-21-PT	2011-003100-21	A1	A1
2196	Kuwabara Satoshi (2019): - Open-label clinical trial: safety of lacosamide in patients with amyotrophic lateral sclerosis - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031180173). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	JPRN-jRCTs031180173	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180173			
2197	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): 2011-003100-21 SP0982 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02408523). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408523	NCT02408523	A1	A1
2198	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2019): IR20191016 - International Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Evaluation of the Efficacy and Safety of Lacosamide in the Treatment of Pediatric Patients With Focal Refractory Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT04144218). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04144218	NCT04144218	A1	A1
2199	Department of Neurology Chiba University Hospital (2017): - Open-label clinical trial: safety of lacosamide in patients with amyotrophic lateral sclerosis - Open-label clinical trial of lacosamide in ALS - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000027476). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027476	JPRN-UMIN000027476	A1	A1
2200	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT1 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by Peripheral Nerve Excitability Testing (NET) - The effect of analgesics on biomarkers observed by nerve excitability testing - WHO ICTRP (2019-000942-36). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000942-36-DK	2019-000942-36	A1	A1
2201	Aarhus University (2018): LACOSAMIDE-2018 - The effect of lacosamide in peripheral neuropathic pain: - WHO ICTRP (2018-003110-40). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003110-40-DK	2018-003110-40	A1	A1
2202	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2015): 2012-001770-29 EP0012 - An Open-label, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Uncontrolled Primary Generalized Tonic Clonic Seizures in Subjects With Idiopathic Generalized Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02408549). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408549	NCT02408549	A1	A1
2203	UCB Biosciences Inc. (2015): SP0967 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP	2013-000717-20	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY =1 MONTH TO - WHO ICTRP (2013-000717-20). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000717-20-HU			
2204	Chiba University (2017): G29007 - Open-label Clinical Trial: Safety of Lacosamide in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis - WHO ICTRP (NCT03186040). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186040	NCT03186040	A1	A1
2205	University of California, San Francisco (2019): 17-22180 - A Pilot Placebo-controlled Human Laboratory Feasibility Study of Lacosamide Effects in Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT03897348). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897348	NCT03897348	A1	A1
2206	Boston Medical Center (2017): 1R21AA026389-01 H-36766 - Lacosamide Effects on Alcohol Self Administration and Craving in Heavy Drinkers - WHO ICTRP (NCT03271528). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271528	NCT03271528	A1	A1
2207	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2013): 2012-005012-26 EP0034 - A Multicenter, Open-label, Long-term Extension Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects With Epilepsy With Partial-Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01964560). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01964560	NCT01964560	A1	A1
2208	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
2209	UCB Pharma (2009): 2011-001559-35 SP848 - An Open-Label Study To Determine Safety, Tolerability And Efficacy Of Long -Term Oral Lacosamide (LCM) As Adjunctive Therapy In Children With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00938912). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938912	NCT00938912	A1	A1
2210	Torrent Pharmaceuticals Ltd (2010): CT/LACO/EPI/09-01 NIL - A Multicenter, Randomized Open-Label, Comparative, Prospective - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000668). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000668	CTRI/2009/091/000668	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2211	Torrent Pharmaceuticals Ltd (2011): CT/LACO/INJ/10-02 - A Multicenter, Open-Label, Non-Comparative Clinical Trial to Evaluate Safety and Tolerability of Lacosamide Injection in Patients with Partial Onset Seizures - NIL - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001888). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001888	CTRI/2011/07/001888	A2	A2
2212	Torrent Pharmaceuticals Ltd (2014): CT/LACO/EPI/13 Version 03 dated 17th April 2014 - A Multicenter, Open-Label, Non-Comparative Clinical Trial to - WHO ICTRP (CTRI/2014/12/005260). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005260	CTRI/2014/12/005260	A2	A2
2213	SRM College of Pharmacy (2020): NIL - Comaparative Effectivness of Lacosamide and Pregabalin in patients diagnosed with Neuropathic Pain : A Randomized, Controlled, Open Label Trial. - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023953). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023953	CTRI/2020/03/023953	A1	A1
2214	Kinzang Wangda (2020): NIL - Lesion reduction on whole body MRI in disseminated cysticercosis after 2 weeks of albendazole -A Pilot Study - WHO ICTRP (CTRI/2020/04/024815). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024815	CTRI/2020/04/024815	A1	A1
2215	University of Maryland, Baltimore (2018): HP-00066222 - Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy - WHO ICTRP (NCT03632915). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632915	NCT03632915	A4	A4
2216	Le Bonheur Children's Hospital (2009): 00570-FB - IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide - WHO ICTRP (NCT00832884). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00832884	NCT00832884	A2	A2
2217	Le Bonheur Children's Hospital (2013): 09-00570-FB - IV Lacosamide: The Safety of Intravenous Lacosamide - WHO ICTRP (NCT01981447). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981447	NCT01981447	A2	A2
2218	UCB BIOSCIENCES GmbH (2014): EP0045 NCT02276053 - A Noninterventional Study of VimpatÂ® (Lacosamide) Added to One Baseline Antiepileptic Drug Therapy in Patients With Brain Tumor-related Epilepsy - VIBES - WHO ICTRP (DRKS00007525). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007525	DRKS00007525	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2219	Phramongkutklao hospital (2018): R052h/59 - Effectiveness and adverse effect of intravenous lacosamide in nonconvulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children - WHO ICTRP (TCTR20180508004). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180508004	TCTR20180508004	A1	A1
2220	Kishi Taro (2019): - Lacosamide for treatment-resistant bipolar disorder: a open-label study - Lacosamide for bipolar disorder - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs041180033). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180033	JPRN-jRCTs041180033	A1	A1
2221	Department of Neurosurgery, University of Tsukuba (2018): - A randomized phase IIb study comparing levetiracetam alone with lacosamide add-on for reduction of epileptic seizure after brain tumor surgery - CLEAR-EPI study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000031896). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031896	JPRN-UMIN000031896	A1	A1
2222	UCB Biosciences Inc. (2015): 2013-000717-20-HU SP0967 - A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LACOSAMIDE AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH EPILEPSY =1 MONTH TO - WHO ICTRP (2013-000717-20). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000717-20-GB	2013-000717-20	A1	A1
2223	Duke University (2018): Pro00081334 - Phase II Trial of Seizure Prophylaxis in Brain Tumor Patients Undergoing Neurosurgical Procedure - WHO ICTRP (NCT03436433). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436433	NCT03436433	A1	A1
2224	UCB Biopharma SRL (2020): 2020-001066-10 SP0968 - A Multicenter, Open-Label, Randomized, Active Comparator Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Lacosamide in Neonates With Repeated Electroencephalographic Neonatal Seizures - WHO ICTRP (NCT04519645). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04519645	NCT04519645	A1	A1
2225	â€¢	NTR7543	A1	A1
2226	Max-Planck-Institute of Psychiatry (2005): Max-Planck-Institute of Psychiatry - Comparison of venlafaxine augmentation with lamotrigine, quetiapine, or placebo in treatment resistant depression - Venlafaxine augmentation - WHO ICTRP (2005-001217-17). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001217-17-DE	2005-001217-17	A2	A2
2227	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2005): OLZvsLMT-DB - OLANZAPINE VS LAMOTRIGINE ADD-ON TO	2005-001606-66	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	LITHIUM:EFFICACY ON ANXIETY SYMPTOMS IN REMITTING BIPOLAR PATIENTS - WHO ICTRP (2005-001606-66). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001606-66-IT			
2228	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Seizures - WHO ICTRP (2004-004342-41). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004342-41-DE	2004-004342-41	A2	E
2229	Radboud University Nijmegen Medical Centre (2007): UMCN-AKF 07.06 - The influence of Raltegravir (MK_0518) on the pharmacokinetics of single-dose Lamotrigine in healthy male subjects (GRANOLA) - GRANOLA study - WHO ICTRP (2007-005405-21). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005405-21-NL	2007-005405-21	A1	A1
2230	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - ND - WHO ICTRP (2008-000370-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000370-20-IT	2008-000370-20	A2	A2
2231	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2005): NPP100023 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF LAMOTRIGINE 200-400MG/DAY COMPARED WITH PLACEBO IN SUBJECTS WITH PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY - WHO ICTRP (2004-005024-40). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005024-40-DK	2004-005024-40	A1	A1
2232	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2005): LAM100036 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (2004-004343-21). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004343-21-DE	2004-004343-21	A1	A1
2233	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2234	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - Generic substitution of antiepileptic drugs - WHO ICTRP (2012-001017-16). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001017-16-IT	2012-001017-16	A3	A3
2235	Erasmus MC (2013): NF1-EXCEL - The effect of Lamotrigine on cognitive deficits associated with Neurofibromatosis type 1: a phase II randomized controlled multi-centre trial (NF1-EXCEL) - WHO ICTRP (2013-003405-26). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003405-26-NL	2013-003405-26	A1	A1
2236	MEDITOP GyÃ³gyszeripari Kft (2013): COSTAL-2013 - A randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled, parallel study to assess the efficacy and safety of the combined administration of sertraline and lamotrigine in subjects with chronic low back pain - WHO ICTRP (2013-004564-55). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004564-55-HU	2013-004564-55	A1	A1
2237	National Institute of Mental Health (NIMH) (1999): 95-M-0115 950115 - Evaluation of Lamotrigine (LamictalÂ® (Registered Trademark)) Monotherapy and Gabapentin (NeurontinÂ® (Registered Trademark)) Monotherapy in the Treatment of Mood Disorders - WHO ICTRP (NCT00001482). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001482	NCT00001482	A1	A1
2238	Department of Veterans Affairs (2000): 428 - CSP #428 - Treatment of Seizures in the Elderly Population - WHO ICTRP (NCT00007670). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007670	NCT00007670	A3	A3
2239	National Institute of Mental Health (NIMH) (2001): DSIR AT N01 MH80001 - Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) - WHO ICTRP (NCT00012558). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00012558	NCT00012558	A1	A1
2240	Stanford University (2003): DSIR 83-ATSO R21 MH067055 R21MH067055 - Acute Treatment of Bipolar II Depression - WHO ICTRP (NCT00074776). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00074776	NCT00074776	A1	A1
2241	Chinese University of Hong Kong (2005): CRE-2004.399 - Hormone Profiles in Adults Treated With Valproate vs. Lamotrigine Monotherapy for Newly Diagnosed Epilepsy: A Prospective Randomised Study - WHO ICTRP (NCT00137709). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT00137709	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137709			
2242	Centre of Chinese Medicine, Georgia (2005): LP-0902-LT-0503 - Randomised, Placebo Controlled, Double Blind, Parallel Group 3-Months Study of Lamotrigine Efficacy in Asthma Therapy - WHO ICTRP (NCT00153244). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00153244	NCT00153244	A1	A1
2243	University of Pittsburgh (2005): 010614 - Treatment of Geriatric Bipolar Mood Disorders: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00177567). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00177567	NCT00177567	A1	A1
2244	University Health Network, Toronto (2005): 001 - Double-Blind, Acute Depression Study Comparing Venlafaxine XR and Lamotrigine When Added to Mood Stabilizer in the Treatment of Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00188643). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00188643	NCT00188643	A1	A1
2245	Beth Israel Medical Center (2005): 100-03 - A Randomized Open-Label 6 Month Acute and Maintenance Trial of Lamotrigine vs. Standard of Care Sodium Valproate Monotherapy for Treatment of Mixed Mania. - WHO ICTRP (NCT00206778). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00206778	NCT00206778	A1	A1
2246	Dutch Epilepsy Clinics Foundation (2005): CMO 2002/183 - Second-Line Treatment Choice for Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00208520). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208520	NCT00208520	A3	A3
2247	University Hospital Case Medical Center (2005): 02T 183 - Combination Therapy in Dual Diagnosis Rapid Cycling Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00221975). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221975	NCT00221975	A1	A1
2248	The University of Texas Health Science Center at San Antonio (2005): 0340013418 - Lamictal As Add on Treatment in Mixed States of Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00223509). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223509	NCT00223509	A1	A1
2249	University of Aarhus (2005): 2612-1400 98-rc-316 - Lamotrigine Versus Lithium in Subjects With Bipolar Affective Disorders - a Randomised Study of Prophylactic Effect - WHO ICTRP (NCT00226135). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00226135	NCT00226135	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2250	St. Petersburg State Pavlov Medical University (2005): RCT-RCT_LOND_GAT_AWS_2003 - Antiglutamate Anticonvulsants in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome - WHO ICTRP (NCT00241995). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00241995	NCT00241995	A1	A1
2251	Philipps University Marburg Medical Center (2005): LaLiMo - Lamotrigine Versus Levetiracetam in the Initial Monotherapy of Epilepsy: An Open, Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Study - WHO ICTRP (NCT00242606). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00242606	NCT00242606	A2	A2
2252	University of Aarhus (2005): EK:j. nr. 20030009 LMS: j.nr. 2612-2188 - Phase 3: Metabolism of Lamotrigine During Treatment With Oral Contraceptives - WHO ICTRP (NCT00266149). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266149	NCT00266149	A3	A3
2253	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2005): 0510M77009 - An Open-Label Study of Lamictal In Neurotic Excoriation - WHO ICTRP (NCT00269594). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00269594	NCT00269594	A1	A1
2254	Lindner Center of HOPE (2006): 106531 - Lamotrigine in the Treatment of Binge Eating Disorder Associated With Obesity: A Single-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Study in Outpatients - WHO ICTRP (NCT00277641). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00277641	NCT00277641	A1	A1
2255	George Washington University (2006): Lamictal PHN - Lamictal in the Treatment of Post-Herpetic Neuralgia-A Safety, Efficacy,Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Cross-Over Study - WHO ICTRP (NCT00295776). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00295776	NCT00295776	A1	A1
2256	North Shore Long Island Jewish Health System (2006): 01.08.110 - Observational Study of Lamotrigine - WHO ICTRP (NCT00299793). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299793	NCT00299793	A5	A5
2257	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (2006): CN138-402 IND #: 42,776 - Effects of Aripiprazole on the Steady-State Pharmacokinetics of Lamotrigine in Subjects With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT00321516). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00321516	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00321516			
2258	Rikshospitalet University Hospital (2007): M52332 - Levetiracetam, Carbamazepine and Lamotrigine and Hormonal Side Effects in Adult Males and Females. - WHO ICTRP (NCT00460070). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00460070	NCT00460070	A4	A4
2259	GlaxoSmithKline (2007): LBI108245 - A Multi-centre, Observational Study to Evaluate the Incidence of Non-serious Rash in Korean Bipolar I Patients With Lamotrigine Therapy in Real World Setting - WHO ICTRP (NCT00460226). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00460226	NCT00460226	A1	A1
2260	Eli Lilly and Company (2007): 7980 H6P-US-HDAQ - Olanzapine/Fluoxetine Combination Versus Lamotrigine in the Treatment of Bipolar I Depression - WHO ICTRP (NCT00485771). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00485771	NCT00485771	A1	A1
2261	Elizabeth Ralevski (2007): 00030 0705002634 - The Use of Anticonvulsants for Treatment of Patients With Alcohol Dependence and Post Traumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT00571246). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571246	NCT00571246	A1	A1
2262	Radboud University (2008): UMCN-AKF 07.06 - The Influence of Raltegravir (MK-0518) on the Pharmacokinetics of Single-dose Lamotrigine in Healthy Male Subjects (GRANOLA) - WHO ICTRP (NCT00618241). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00618241	NCT00618241	A1	A1
2263	Mclean Hospital (2008): 2004-P-002640 - Study of Lamotrigine Treatment of Affective Instability in Borderline Personality Disorder - WHO ICTRP (NCT00634062). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634062	NCT00634062	A1	A1
2264	Mylan Pharmaceuticals (2008): LAMO-0446 - Single-Dose Food In Vivo Bioequivalence Study of Lamotrigine Tablets (25 mg; Mylan) to LamictalÂ® Tablets (25 mg; GSK) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00647751). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00647751	NCT00647751	A1	A1
2265	Mylan Pharmaceuticals (2008): LAMO-0445 - Single-Dose Fasting In Vivo Bioequivalence Study of Lamotrigine Tablets (25 mg; Mylan) to LamictalÂ® Tablets (25 mg; GSK) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00650208). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT00650208	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650208			
2266	Institute of Social Security of the Civil Servants of Minas Gerais (2008): CEP: 093/03 - Efficacy and Safety of Antidepressant Augmentation With Lamotrigine in Patients With Treatment-Resistant Depression - WHO ICTRP (NCT00652171). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652171	NCT00652171	A1	A1
2267	Korean Epilepsy Society (2009): 106172 - An Open, Randomized, Multicenter Comparative Clinical Trial of Lamotrigine or Carbamazepine for Cognitive Function as Initial Monotherapy in Adult Untreated Epilepsies - WHO ICTRP (NCT00896987). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00896987	NCT00896987	A2	A2
2268	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans (2009): LMC-R93 - Lamotrigine as an Antidepressant Augmentation Agent in Treatment Refractory Unipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00901407). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901407	NCT00901407	A1	A1
2269	University of Malaya (2009): PS287-2007B - Lamotrigine in Trigeminal Neuralgia: Efficacy and Safety in Comparison With Carbamazepine - WHO ICTRP (NCT00913107). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913107	NCT00913107	A1	A1
2270	Massachusetts General Hospital (2009): LMC111754 - Cognitive Effects of Treatment of Interictal Discharges - WHO ICTRP (NCT00916149). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916149	NCT00916149	A1	A1
2271	Cantonal Hospital of St. Gallen (2009): LT.01 - Randomized, Placebo-Controlled Phase II Monocentric Trial for the Neuroprotective Effect of Lamotrigine Plus Interferon Beta 1a 30mcg Once Weekly Intramuscular in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT00917839). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00917839	NCT00917839	A1	A1
2272	Central Mental Clinic for Outpatients of Baku City (2009): Nadir - The Effect of Lamictal TM Augmentation of Haloperidol Decanoate in the Treatment of Resistant Schizophrenia Predominantly by Verbal Resistant Hallucinosis: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study - WHO ICTRP (NCT00947375). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947375	NCT00947375	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2273	GlaxoSmithKline (2010): 113038 - Monitoring of Specific Birth Defects Associated With Exposure to Lamotrigine in Pregnancy Through the EUROCAT Network - WHO ICTRP (NCT01055327). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055327	NCT01055327	A1	A1
2274	Massachusetts General Hospital (2010): 2005P000379 - Developmental Delay in Children Exposed During Pregnancy to Either Lamotrigine, Sodium Valproate, or Carbamazepine - WHO ICTRP (NCT01097720). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01097720	NCT01097720	A1	A1
2275	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): AAI-US-147 - Single Dose Two-Way Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 25 mg Chewable Tablets With Lamictal 25 mg Chewable Tablets in Healthy Volunteers Under Fasting Condition - WHO ICTRP (NCT01131949). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131949	NCT01131949	A1	A1
2276	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): AAI-US-148 - Single Dose Two-Way Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 25 mg Chewable Tablets With Lamictal 25 mg Chewable Tablets in Healthy Volunteers Under Fed Condition - WHO ICTRP (NCT01131975). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131975	NCT01131975	A1	A1
2277	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2012): AAI-US-136 - Single Dose, Two-way, Crossover, Oral Bioequivalence Study of Lamotrigine Tablets 200 mg With LamictalÂ® Tablets 200 mg in Healthy, Volunteers Under Fed Condition. - WHO ICTRP (NCT01513681). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01513681	NCT01513681	A1	A1
2278	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2012): AAI-US-137 - Single Dose, Two-way, Crossover, Oral Bioequivalence Study of Lamotrigine Tablets 200 mg With LamictalÂ® Tablets 200 mg in Healthy, Volunteers Under Fasting Condition. - WHO ICTRP (NCT01513720). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01513720	NCT01513720	A1	A1
2279	IPCA Laboratories Ltd. (2012): Ipca/BA/1264033 - An Open Label, Randomized, Two-Period, Two-Treatment, Two-Sequence, Crossover, Balanced, Single Dose Oral Bioequivalence Study of Lamotrigine Tablets 25 mg (2 Ã— 25 mg Tablets) and 'LAMICTALÂ®' (Lamotrigine) Tablets 25 mg (2 Ã— 25 mg Tablets) in Healthy Adult Human Subjects Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01618799). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618799	NCT01618799	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2280	IPCA Laboratories Ltd. (2012): Ipca/BA/1264034 - An Open Label, Randomized, Two-Period, Two-Treatment, Two-Sequence, Crossover, Balanced, Single Dose Oral Bioequivalence Study of Lamotrigine Tablets 25 mg (2 Ã— 25 mg Tablets) and 'LAMICTALÂ®' (Lamotrigine) Tablets 25 mg (2 Ã— 25 mg Tablets) in Healthy Adult Human Subjects Under Fed Conditions. - WHO ICTRP (NCT01618825). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618825	NCT01618825	A1	A1
2281	GlaxoSmithKline (2012): 117051 WEUSKOP6166 - WEUSKOP6166: Prevalence of Aseptic Meningitis Among Lamotrigine Users - WHO ICTRP (NCT01657864). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657864	NCT01657864	A1	A1
2282	Tri-Service General Hospital (2013): TSGH 097-05-061 - Comparison of Olanzapine and Lamotrigine in the Prevention of Recurrence of Depressive Episode in the Patients With Bipolar Disorders - WHO ICTRP (NCT01864551). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864551	NCT01864551	A1	A1
2283	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2013): 671/09 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single Dose, Crossover, Oral Bioequivalence Study in Healthy, Adult, Human Subjects Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01888250). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888250	NCT01888250	A1	A1
2284	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2013): 672/09 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single Dose, Crossover, Oral Bioequivalence Study in Healthy, Adult, Human Subjects Under Fed Conditions. - WHO ICTRP (NCT01888263). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888263	NCT01888263	A1	A1
2285	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2013): 717/09 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single Dose, Crossover, Oral Bioequivalence Study in Healthy, Adult, Human Subjects Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01888731). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888731	NCT01888731	A1	A1
2286	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2013): 718/09 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Single Dose, Crossover, Oral Bioequivalence Study in Healthy, Adult, Human Subjects Under Fed Conditions. - WHO ICTRP (NCT01888757). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888757	NCT01888757	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2287	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-119 - A Phase 1, Open-label Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200mg and Lamotrigine 150mg Following Multiple Doses Administrations in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02283801). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283801	NCT02283801	A1	A1
2288	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - Ketogenic diet treatment of epilepsy in infants - WHO ICTRP (2013-002195-40). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002195-40-GB	2013-002195-40	A1	A1
2289	University of Maryland (2013): HHSF223201010144A HP-00048923 - Evaluation of Bioequivalence of Lamotrigine Tablets in Epileptic Patients - WHO ICTRP (NCT01995825). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995825	NCT01995825	A3	A3
2290	GlaxoSmithKline (2012): 115737 WEUKBRE5557 - WEUKBRE5557: IMI PROTECT (Work Package 2): Use of Antiepileptics and Risk of Suicidality - WHO ICTRP (NCT01607333). Stand des Eintrags: 07.04.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607333	NCT01607333	A5	A5
2291	Per Damkier (2014): AKF-386 - Interaction Between Paracetamol and Lamotrigine: A Clinical Interaction Study. - WHO ICTRP (NCT02303106). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303106	NCT02303106	A4	A4
2292	University of British Columbia (2007): H06-03732 - A Randomized, Single-Blind Comparison of Lamotrigine Add-on Versus Switch to Lamotrigine Monotherapy in the Treatment of Bipolar II Depression Unresponsive to Antidepressant Treatment - WHO ICTRP (NCT00475137). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00475137	NCT00475137	A1	A1
2293	Yale University (1999): K20-00191-1 K20DA000191 NIDA-00191-1 - Neurobiology of Opioid Dependence: 1 - WHO ICTRP (NCT00000192). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000192	NCT00000192	A1	A1
2294	Ministry of Health & Welfare, Korea (2009): MIHWAF-CRCD-K-01 - A Study to Investigate the Effect of Antidepressants on the Treatment for Korean Major Depressive Disorder (MDD) Patients - WHO ICTRP (NCT00926835). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00926835	NCT00926835	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2295	University of Cincinnati (2012): Epilepsy Foundation EQUIGEN Chronic Dose - Equivalence Among Antiepileptic Drug Generic and Brand Products in People With Epilepsy: Chronic-Dose 4-Period Replicate Design (EQUIGEN Chronic-Dose Study) - WHO ICTRP (NCT01713777). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01713777	NCT01713777	A3	A3
2296	University of Texas Southwestern Medical Center (2010): 122009-028 - Reversing Corticosteroid Induced Memory Impairment - WHO ICTRP (NCT01142310). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01142310	NCT01142310	A1	A1
2297	Stanford University (2005): 79890 SPO# 30264 - Lamotrigine in the Treatment of Bipolar Disorder in Women of Reproductive Age - WHO ICTRP (NCT00238576). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00238576	NCT00238576	A1	A1
2298	GlaxoSmithKline (2011): 115324 - Special Drug Use Investigation for LAMICTAL Bipolar - WHO ICTRP (NCT01428518). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01428518	NCT01428518	A1	A1
2299	Grete Andersen, MD (2013): 2013-003309-24 2013-MY - Lamotrigine as Treatment of Myotonia - a Phase 3 Randomized Controlled Trial Study - WHO ICTRP (NCT01939561). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939561	NCT01939561	A1	A1
2300	Stony Brook University (2013): 2012-1826-F 7R01MH090276-03 - Pathophysiology and Treatment of Bipolar Disorder as Assessed by in Vivo Imaging - WHO ICTRP (NCT01880957). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880957	NCT01880957	A1	A1
2301	GlaxoSmithKline Research & Development (2016): LAM107844 - Clinical Evaluation of lamotrigine in Epilepsy - WHO ICTRP (2015-004901-18-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004901-18-Outside-EU/EEA	2015-004901-18-Outside-EU/	A3	A3
2302	GlaxoSmithKline (2003): SCA40917 - Lamictal for Use in Treatment of Bipolar Disorder In Adults. A Practical Clinical Assessment of Tolerability and Clinical Effectiveness. - WHO ICTRP (NCT00067938). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00067938	NCT00067938	A1	A1
2303	GlaxoSmithKline (2003): SCA30926 - A Multi-Center, Double Blind, Placebo-controlled, Randomized, Parallel Group Evaluation of the Efficacy of a Flexible Dose of Lamotrigine Versus Placebo As Add-On Therapy In	NCT00071747	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT00071747). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071747			
2304	GlaxoSmithKline (2002): LAM20006 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Add-On Clinical Trial of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Lamictal in Pediatric Age Subjects (1-24 Months) - WHO ICTRP (NCT00043875). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00043875	NCT00043875	A1	A1
2305	GlaxoSmithKline (2006): SCA100223 - A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, 8-Week Evaluation of the Efficacy and Safety of Lamotrigine in the Treatment of Depression in Patients With Type II Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00274677). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274677	NCT00274677	A1	A1
2306	GlaxoSmithKline (2005): LEP103944 - An Open-label, Double Conversion Study to Characterize the Pharmacokinetics of Lamotrigine When Switching Patients With Epilepsy on LAMICTAL Immediate-release to Extended-release Formulation and Vice Versa - WHO ICTRP (NCT00264615). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00264615	NCT00264615	A3	A3
2307	GlaxoSmithKline (2004): 101464 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Flexible Dose of Lamotrigine Compared to Placebo as an Adjunctive Therapy to an Atypical Antipsychotic Agent(s) in Subjects With Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT00086593). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086593	NCT00086593	A1	A1
2308	GlaxoSmithKline (2011): 112727 - Drug Use Investigation for LAMICTAL - WHO ICTRP (NCT01376180). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01376180	NCT01376180	A5	A5
2309	GlaxoSmithKline (2012): 112728 - Special Drug Use Investigation for LAMICTAL (Long Term) - WHO ICTRP (NCT01863602). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863602	NCT01863602	A5	A5
2310	University of Oxford (UK) (2008): MRC ref: 81651; OCTUMI-02:CEQUEL - Comparative Evaluation of QUEtiapine-Lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in people with bipolar depression - WHO ICTRP (ISRCTN17054996). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17054996	ISRCTN17054996	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2311	GlaxoSmithKline (2005): LAM100034 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-release Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00113165). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113165	NCT00113165	A2	E
2312	University of Saskatchewan (2016): GSK-SCA100223 - Melancholic Symptoms in Bipolar Depression and Responsiveness to Lamotrigine: Results From an 8-week, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02989727). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989727	NCT02989727	A1	A1
2313	GlaxoSmithKline (2016): SCA102833 - The Evaluation of Lamictal as an Add-on Treatment for Bipolar I Disorder in Children and Adolescents, 10 to 17 Years of Age - WHO ICTRP (2015-004872-31-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004872-31-Outside-EU/EEA	2015-004872-31-Outside-EU/	A1	A1
2314	GlaxoSmithKline K.K. (GSK) (2016): LAM115376 - A multi-center, uncontrolled, open-label, evaluation of lamotrigine monotherapy in adult subjects with newly diagnosed epilepsy or recurrent epilepsy (currently untreated). - WHO ICTRP (2015-004878-15-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004878-15-Outside-EU/EEA	2015-004878-15-Outside-EU/	A1	A1
2315	The second affiliated hospital of Wenzhou Medical University (4-22): - Lamotrigine monotherapy for paroxysmal kinesigenic dyskinesia in children - WHO ICTRP (ChiCTR-OPC-15006294). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-15006294	ChiCTR-OPC-15006294	A1	A1
2316	Institute of Clinical Pharmacology, Central South University (1-06): - Effect of UDP-glucuronyltransferase1A4 polymorphisms on the pharmacokinetics of Lamotrigine - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-11001686). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001686	ChiCTR-TRC-11001686	A4	A4
2317	Guangzhou Scientific and Technological Bureau, Guangzhou Board of Health (1-23): - The study on clinical and biological characters of bipolar depression and the treatment scheme optimizing - WHO ICTRP (ChiCTR-TNRC-10001112). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TNRC-10001112	ChiCTR-TNRC-10001112	A1	A1
2318	Department of Neurology of the Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (9-16): - Clinical Study on Treatment of Migraine with AnXian-lamotrigine (LTG): an open-label controlled study - WHO ICTRP (ChiCTR-TCC-09000551). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff:	ChiCTR-TCC-09000551	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TCC-09000551			
2319	Xuzhou Medical University (5-12): - Effects of gene polymorphisms on lamotrigine mono therapeutic efficacy - WHO ICTRP (ChiCTR-ROC-17011382). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ROC-17011382	ChiCTR-ROC-17011382	A4	A4
2320	University Medical Center Utrecht (Netherlands) (2013): 2011-005971-18 N/A - Time to Stop (TTS) Trial: a randomised controlled trial to investigate early antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery - WHO ICTRP (ISRCTN88423240). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN88423240	ISRCTN88423240	A1	A1
2321	GlaxoSmithKline K.K. (2017): 200776 - Valproate dose reduction and its clinical evaluation by introducing lamotrigine in Japanese women with epilepsy â€“ single arm, multicenter, and open-label study - JPN, 430C78, PH4, Epi pts, 8-18 wks DE, VPA reduction by LTG addition - WHO ICTRP (2017-001515-36-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001515-36-Outside-EU/EEA	2017-001515-36-Outside-EU/	A1	A1
2322	GlaxoSmithKline KK (2017): LAM115377 - A multi-center, uncontrolled, open-label, evaluation of Lamotrigine monotherapy on newly diagnosed typical absence seizures in children and adolescents - Open study of Lamictal monotherapy for children with absence seizures - WHO ICTRP (2017-001514-29-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001514-29-Outside-EU/EEA	2017-001514-29-Outside-EU/	A1	A1
2323	Eisai Ltd (2011): E2080-G000-303 - A Multicenter, Randomized, Controlled, Open-label Study to Evaluate the Cognitive Development Effects and Safety, and Pharmacokinetics of Adjunctive Rufinamide Treatment in Pediatric Subjects 1 to less than 4 years of age with Inadequately Controlled - WHO ICTRP (2010-023505-36). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023505-36-FR	2010-023505-36	A1	A1
2324	University Hospitals Cleveland Medical Center (2003): DSIR AT-SO R21MH062650 - Combination Therapy in Bipolar Rapid Cycling - WHO ICTRP (NCT00063362). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063362	NCT00063362	A1	A1
2325	GlaxoSmithKline (2005): LAM100036 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel-group Evaluation of LAMICTAL Extended-Release Adjunctive Therapy in Patients With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT00104416). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104416	NCT00104416	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2326	University of Illinois at Chicago (2005): 2003-04 - Open Trial of Lamotrigine Monotherapy in Pediatric Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00176228). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176228	NCT00176228	A1	A1
2327	Massachusetts General Hospital (2005): 2004-P-001419 - A Pilot Open Study of the Safety and Effectiveness of Lamotrigine for the Treatment of Mania in Youth Ages 6-17 With Bipolar I, Bipolar II, and Bipolar Spectrum Disorders - WHO ICTRP (NCT00181844). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181844	NCT00181844	A1	A1
2328	Thomas Jefferson University (2005): H92001 MAS/LAM101 - A Double-Blind Placebo Controlled Add-on Study to Determine the Efficacy and Safety of Lamictal (Lamotrigine) in Patients With Trigeminal Neuralgia (Tic Doloureux) - WHO ICTRP (NCT00203229). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203229	NCT00203229	A1	A1
2329	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. (2006): CN138-392 ST - A Multicenter, Double-blind, Study of the Efficacy and Safety of Aripiprazole in Combination With Lamotrigine in the Long-term Maintenance Treatment of Patients With Bipolar I Disorder With a Recent Manic or Mixed Episode - WHO ICTRP (NCT00277212). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00277212	NCT00277212	A1	A1
2330	Pfizer (2006): A0081046 - A Randomized, Comparative, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Monotherapy, Study Of Pregabalin (Lyrica) And Lamotrigine (Lamictal) In Patients With Newly Diagnosed Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00280059). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280059	NCT00280059	A1	A1
2331	University of Texas Southwestern Medical Center (2006): 05T-704 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Trial of Lamotrigine add-on Therapy in Outpatients With Bipolar Disorder, Depressed or Mixed Phase and Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT00280293). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280293	NCT00280293	A1	A1
2332	Eisai Inc. (2006): E2090-AS886-202 - A Study for Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects With Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial With Secondary Generalized Seizures - WHO ICTRP (NCT00292461). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292461	NCT00292461	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2333	Indiana University School of Medicine (2005): 0501-43 - Memantine Augmentation of Lamotrigine Incomplete Response in Bipolar Depression: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT00305578). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00305578	NCT00305578	A1	A1
2334	GlaxoSmithKline (2006): LAM30055 - A Multicenter, Double-Blind, Randomized Conversion to Monotherapy Comparison of Two Doses of Lamotrigine for the Treatment of Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00355082). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00355082	NCT00355082	A2	A2
2335	GlaxoSmithKline (2006): LAM107844 - Clinical Evaluation of BW430C in Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00395694). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395694	NCT00395694	A5	A5
2336	Pfizer (2007): A1281158 - A Six-Week, Double-Blind, Multicenter, Placebo Controlled Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Flexible Doses Of Oral Ziprasidone As Add-On, Adjunctive Therapy With Lithium, Valproate Or Lamotrigine In Bipolar I Depression - WHO ICTRP (NCT00483548). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00483548	NCT00483548	A1	A1
2337	University of Chicago (2007): 0703M03384 - A Double-Blind Study of Lamictal in Neurotic Excoriation - WHO ICTRP (NCT00513019). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00513019	NCT00513019	A1	A1
2338	GlaxoSmithKline (2007): LEP105972 - Lamotrigine Extended-Release in Elderly Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00516139). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00516139	NCT00516139	A5	A5
2339	Maine Medical Center (2007): 58920 RWJF #58920 - Early Detection and Intervention for the Prevention of Psychosis Project - WHO ICTRP (NCT00531518). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00531518	NCT00531518	A1	A1
2340	GlaxoSmithKline (2007): SCA104779 - Study SCA104779, an Evaluation of BW430C (Lamotrigine) Versus Placebo in the Prevention of Mood Episodes in Bipolar I Disorder Patients - WHO ICTRP (NCT00550407). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550407	NCT00550407	A1	A1
2341	GlaxoSmithKline (2007): LBI108884 - An Open-Label Trial Measuring Satisfaction and Convenience of Two Formulations of Lamotrigine in Subjects With a Mood Disorder - WHO ICTRP (NCT00579982). Stand des	NCT00579982	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00579982			
2342	University Hospitals Cleveland Medical Center (2008): GSK110720 IND 78,081 L0971 - Open-label, Prospective Trial of Lamotrigine for Symptoms of Geriatric Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00621842). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00621842	NCT00621842	A1	A1
2343	GlaxoSmithKline (2008): SCA102833 - The Evaluation of Lamictal as an Add-on Treatment for Bipolar I Disorder in Children and Adolescents, 10 to 17 Years of Age - WHO ICTRP (NCT00723450). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723450	NCT00723450	A1	A1
2344	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2008): 0308M51662 IND72642 - Determination of Bioavailability and Clearance of Lamotrigine-XR by a Stable Isotope Technique - WHO ICTRP (NCT00789113). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00789113	NCT00789113	A4	A4
2345	Yonsei University (2008): 109887 - An Open Label, Randomized, Multicenter Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lamotrigine / Valproate Coadministration and Carbamazepine as Initial Pharmacotherapy in Epilepsies (Phase ?) - WHO ICTRP (NCT00807989). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00807989	NCT00807989	A2	A2
2346	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 01305 - Randomized, Two-Way Crossover, Single-Dose, Fasting Bioequivalence Study of Lamotrigine 1 x 200 mg Tablet - WHO ICTRP (NCT00834561). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834561	NCT00834561	A2	A2
2347	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 01306 - Randomized, 2-Way, Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 200 mg Tablets and LamictalÂ® 200 mg Tablets Administered as 1 x 200 mg Tablet in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00835263). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00835263	NCT00835263	A1	A1
2348	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 01304 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 25 mg Chewable Dispersible Tablets and LamictalÂ® 25 mg Chewable Dispersible Tablets in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00838136). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838136	NCT00838136	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2349	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 01303 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 25 mg Chewable Dispersible Tablets and LamictalÂ® 25 mg Chewable Dispersible Tablets in Healthy Subjects Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00838279). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838279	NCT00838279	A1	A1
2350	Pfizer (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00855738). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
2351	Mayo Clinic (2010): 09-004163 R01MH079261-01A2 - 1H-MR Spectroscopy of Bipolar Depression Before and After Lamotrigine Treatment - WHO ICTRP (NCT01042496). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01042496	NCT01042496	A1	A1
2352	GlaxoSmithKline (2010): 105905 112913 EPI40048 - Lamotrigine Pregnancy Registry (LAM05) - WHO ICTRP (NCT01064297). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01064297	NCT01064297	A1	A1
2353	GlaxoSmithKline (2011): 115376 - A Multi-center, Uncontrolled, Open-label, Evaluation of Lamotrigine Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy or Recurrent Epilepsy (Currently Untreated) - WHO ICTRP (NCT01431963). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431963	NCT01431963	A1	A1
2354	GlaxoSmithKline (2012): 113783 - A Fixed-Dose Study of Lamotrigine Versus Placebo in the Long Term Prevention of Relapse and/or Recurrence of a Manic, Hypomanic, Mixed or Depressive Episode in Adult Subjects With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT01602510). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602510	NCT01602510	A1	A1
2355	University of Oxford (UK) (2010): RECOVERY [OCTUMI-4] - OCTUMI-4: Evaluation of Mirtazapine and Folic Acid for Schizophrenia: A Large Simple 2x2 Factorial Trial - WHO ICTRP (ISRCTN32434568). Stand des Eintrags: 03.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN32434568	ISRCTN32434568	A1	A1
2356	National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2001): NIDA-5-0012-7 Y01-5-0012-7 - CREST-I: Resperine, Gabapentin, or Lamotrigine vs. Placebo - WHO ICTRP (NCT00015106). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015106	NCT00015106	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2357	GlaxoSmithKline (2002): LAM40097 - A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Evaluation of Lamotrigine Adjunctive Therapy in Subjects Wtih Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT00043901). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00043901	NCT00043901	A1	A1
2358	GlaxoSmithKline (2002): LAM40013 - A Multicenter, Open-Label Conversion of Valproate Monotherapy to Lamotrigine Monotherapy in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00043914). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00043914	NCT00043914	A2	A2
2359	GlaxoSmithKline (2002): LAM20007 - An Open-Label, Uncontrolled, Long-Term Study to Assess the Safety of LAMICTAL in Pediatric Subjects Previously Enrolled in Protocol LAM20006 and In LAMICTAL-naive Subjects (1-24 Months of Age) - WHO ICTRP (NCT00044278). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00044278	NCT00044278	A5	A5
2360	GlaxoSmithKline (2003): SCA30924 - Double Blind Placebo Controlled Study of Lamictal in Acute Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00056277). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00056277	NCT00056277	A1	A1
2361	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2004): U01NS45911; U01NS045803 - Childhood Absence Epilepsy Rx PK-PD-Pharmacogenetics Study - WHO ICTRP (NCT00088452). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088452	NCT00088452	A1	A1
2362	GlaxoSmithKline (2005): LAM100118 - Evaluation of Lamotrigine in Subjects With Absence Seizures - WHO ICTRP (NCT00144872). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144872	NCT00144872	A1	A1
2363	The University of Texas Health Science Center at San Antonio (2005): 5P20MH068662 DSIR 83-ATSO P20MH068662 - Eight-Month Maintenance Treatment of Bipolar Depression With Lamotrigine or Lamotrigine Plus Divalproex Combination - WHO ICTRP (NCT00183469). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183469	NCT00183469	A1	A1
2364	GlaxoSmithKline (2005): SCA30905 - A Mulitcentre, Double-blind, Randomised, Fixed-dose Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamictal (Lamotrigine) Compared to Placebo as an add-on Therapy to Lithium or Another Mood Stabiliser in the Treatment of Bipolar Depression, Followed by Long-term Prevention of Relapse and Recurrence of Depression and/or Mania in Patients With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00224510). Stand des Eintrags:	NCT00224510	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00224510			
2365	GlaxoSmithKline (2005): LAM-2003-01 - Validation Of Qolie-10 For Epilepsy, Comparison Of Quality Of Life In Patients Treated With Lamotrigine Or Valproic Acid - WHO ICTRP (NCT00264680). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00264680	NCT00264680	A3	A3
2366	Maine Medical Center (2006): MMC-2571 - Lamotrigine Use in Treatment Refractory Depression in Adolescents - WHO ICTRP (NCT00284791). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00284791	NCT00284791	A1	A1
2367	Beth Israel Deaconess Medical Center (2006): 2005P000379 - Variation of Serum Valproate and Lamotrigine Levels in Relation to The Menstrual Cycle and Oral Contraceptive Use - WHO ICTRP (NCT00296413). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00296413	NCT00296413	A4	A4
2368	GlaxoSmithKline (2006): SCA104753 - An Open-Label Extension Study to Assess the Safety of Lamotrigine in Subjects With Bipolar Disorder, Who Are in Remission Following a Manic/Hypomanic Index Episode or a Depressive Index Episode. - WHO ICTRP (NCT00360126). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00360126	NCT00360126	A1	A1
2369	GlaxoSmithKline (2006): LBI108614 - An Open-label, Randomised, Single-dose, Parallel-group Study to Evaluate the Pharmacokinetic Characteristics, Safety and Tolerability of up to Two Formulations (With Different Taste Masking Approaches) of an Orally Disintegrating Tablet (ODT) of Lamotrigine at 25mg and 200mg Versus the Immediate Release (IR) Lamotrigine in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00410371). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410371	NCT00410371	A1	A1
2370	GlaxoSmithKline (2006): LAM105379 - A Pivotal Single-dose Randomised, Parallel-group, Open-label Study to Demonstrate Bioequivalence of 300mg Lamotrigine XR Relative to 100mg + 200mg Lamotrigine XR and to Demonstrate Lack of Food Effect on 300mg Lamotrigine XR in Healthy Male and Female Volunteers - WHO ICTRP (NCT00412191). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00412191	NCT00412191	A1	A1
2371	GlaxoSmithKline (2007): LBI108617 - An Open-label, Randomised, Single-dose, Parallel-group Study to Demonstrate Bioequivalence of Two Formulations and the Effect of Food and Water on One Formulation of Lamotrigine in Healthy Male and Female Volunteers -	NCT00449774	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	WHO ICTRP (NCT00449774). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00449774			
2372	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2007): 0063 - Time to Relapse During Treatment With Divalproex vs. Lamotrigine for Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00451542). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451542	NCT00451542	A1	A1
2373	Biogen (2007): SCB107718 - Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of GSK Drug and the Effect of Single Doses of GSK Drug or Lamotrigine on Resting Motor Threshold in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00488566). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00488566	NCT00488566	A1	A1
2374	GlaxoSmithKline (2007): SCA106052 - Study SCA106052, a Clinical Evaluation of BW430C (Lamotrigine) in Bipolar I Disorder- Long-term Extension Study (Extension of Study SCA104779 (NCT00550407)) - WHO ICTRP (NCT00566020). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00566020	NCT00566020	A1	A1
2375	GlaxoSmithKline (2008): LEP111102 - A Pivotal, Single-Dose, Randomised, Parallel-Group, Open-Label Study to Demonstrate Bioequivalence of 250mg Lamotrigine XR Relative to 200mg + 50mg Lamotrigine XR and to Demonstrate Lack of Food Effect on 250mg Lamotrigine XR in Healthy Male and Female Volunteers - WHO ICTRP (NCT00605371). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00605371	NCT00605371	A1	A1
2376	GlaxoSmithKline (2008): LEP108937 - An Open-label, Two-cohort Study to Assess the Effect of Lamotrigine and Phenytoin on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00627575). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627575	NCT00627575	A1	A1
2377	Mclean Hospital (2008): 2005-P-002493 - Lamotrigine Therapy in the Treatment of Geriatric Bipolar Depression: An Evaluation of Markers of Cerebral Energy Metabolism - WHO ICTRP (NCT00720473). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00720473	NCT00720473	A1	A1
2378	GlaxoSmithKline (2009): 112676 - Double Blind, Double-dummy, Randomised, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Single Doses of Drug A (Lamotrigine) and Drug B (Vofopitant) Alone and in Combination on Resting Motor Threshold in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00907985). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff:	NCT00907985	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00907985			
2379	Torrent Pharmaceuticals Limited (2009): 1087/06 - A Randomized, Open Label, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 2 x 25 mg IR Tablets of Torrent Pharmaceuticals Pvt., Ltd., India and Lamictal Â® (Lamotrigine) 2 x 25 mg Tablets of Glaxo-SmithKline, USA, in Healthy Human Adult Subjects,Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00939458). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939458	NCT00939458	A1	A1
2380	Torrent Pharmaceuticals Limited (2009): 1086/06 - A Randomized, Open Label, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study of Lamotrigine 2Ã—25 mg IR Tablets of Torrent Pharmaceuticals Limited., India and LamictalÂ® (Lamotrigine) 2Ã—25 mg Tablets of GlaxoSmithKline, USA, in Healthy Human Adult Subjects, Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT00939614). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939614	NCT00939614	A1	A1
2381	GlaxoSmithKline (2011): 115261 - An Open Label, Randomized, Cross-Over Study to Investigate the Single Dose Bioequivalence of Lamotrigine Dispersible/Chewable Tablets (5mg) Compared to Lamotrigine Compressed/Standard Tablets (25mg) in Chinese Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01357902). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01357902	NCT01357902	A1	A1
2382	GlaxoSmithKline (2011): 115377 - A Multi-center, Uncontrolled, Open-label, Evaluation of Lamotrigine Monotherapy on Newly Diagnosed Typical Absence Seizures in Children and Adolescents - WHO ICTRP (NCT01431976). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431976	NCT01431976	A1	A1
2383	Emory University (2011): BDDM IRB00050442 - Decision-Making in Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT01463111). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463111	NCT01463111	A1	A1
2384	GlaxoSmithKline (2012): 111649 - A Randomised, Double-blind Study in Healthy Volunteers to Compare the Properties and Characteristics of an Investigational Formulation of Lamotrigine With Placebo - WHO ICTRP (NCT01607086). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607086	NCT01607086	A1	A1
2385	University of Cincinnati (2012): 005-1005 EQUIGEN Single Dose Protocol - Equivalence Among Antiepileptic Drug Generic and Brand Products in People With Epilepsy: Single-Dose 6-Period Replicate Design (EQUIGEN Single-	NCT01733394	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Dose Study) - WHO ICTRP (NCT01733394). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01733394			
2386	GlaxoSmithKline (2013): 115207 - A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Study to Demonstrate the Bioequivalence of Lamotrigine Dispersible/Chewable Tablets (5mgÃ—5) and Lamotrigine Compressed Tablet (25mg) in Healthy Chinese Male Subjects. - WHO ICTRP (NCT01879423). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01879423	NCT01879423	A1	A1
2387	Emory University (2013): IRB00066541 PCORI 527 - Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE) - WHO ICTRP (NCT01891890). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891890	NCT01891890	A1	A1
2388	GlaxoSmithKline (2014): 200697 - A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Demonstrate the Bioequivalence of Lamotrigine Dispersible/Chewable Tablet (100mg) and Lamotrigine Compressed Tablet (100mg) in Healthy Chinese Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02064465). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064465	NCT02064465	A1	A1
2389	GlaxoSmithKline (2014): 200776 - Valproate Dose Reduction and Its Clinical Evaluation by Introducing Lamotrigine in Japanese Women With Epilepsy - Single Arm, Multicenter, and Open-label Study - - WHO ICTRP (NCT02100644). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02100644	NCT02100644	A5	A5
2390	Dent Neuroscience Research Center (2014): Zhang-001 - Lamotrigine for MÃ©niÃ¨re's Disease: a Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study - WHO ICTRP (NCT02158585). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158585	NCT02158585	A1	A1
2391	GlaxoSmithKline (2015): 114536 - An Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Repeat Dosing Lamotrigine in Healthy Chinese Subjects - WHO ICTRP (NCT02513654). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513654	NCT02513654	A1	A1
2392	University of New Mexico (2016): 16-243 CER-1507-31607 - Longitudinal Comparative Effectiveness of Bipolar Disorder Therapies - WHO ICTRP (NCT02893371). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893371	NCT02893371	A1	A1
2393	Rambam Health Care Campus (2017): 0563-16-RMB - Effect of Sleeve Gastroctomy on Pharmacokinetics of	NCT03161509	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Paracetamol and Antiepileptic Drugs - WHO ICTRP (NCT03161509). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161509			
2394	Seoul National University Hospital (2017): 1605-121-764 - Protocol Establishment for the Prevention of Lamotrigine-induced Skin Rash in Epilepsy Patients: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT03220256). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220256	NCT03220256	A5	A5
2395	Taipei City Hospital (2015): TCHIRB-102309 - Lamotrigine for Ketamine Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02556060). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556060	NCT02556060	A1	A1
2396	Vice-Chancellery of Research and Technology, Shiraz University Of Medical Sciences (0-21): - Postoperative pain management after impacted third molar surgery with perioperative oral Lamotrigine. - WHO ICTRP (IRCT201510111674N12). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201510111674N12	IRCT201510111674N12	A1	A1
2397	Vice-chancellor for Research the Technology, Hamadan University of Medical Sciences (9-18): - Comparison of the effect of sodium valproate, levetiracetam, and lamotrigine on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201509079014N79). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509079014N79	IRCT201509079014N79	A1	A1
2398	Deputy of Research,Tehran University of Medical Sciences (5-18): - Comparing efficacy and tolerability of lamotrigine and levetiracetam in elderly patient with diagnosed epilespy - WHO ICTRP (IRCT2013021211560N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013021211560N3	IRCT2013021211560N3	A3	A3
2399	Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences (9-26): - Evaluating Lamotrigine in relapse prevention following intravenous ketamine in 18-65 years old patients with treatment resistant depression in ziaeian hospital in 2013-2014 in a pilot study - WHO ICTRP (IRCT2013110415276N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013110415276N1	IRCT2013110415276N1	A1	A1
2400	Guilan University of Medical Sciences (0-04): - Comparing the clinical response of obsessive-compulsive patients refractory to serotonin reuptake inhibitor regimen with and without lamotrigine; a double-blind placebo controlled study - WHO ICTRP (IRCT2014031717045N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT2014031717045N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140031717045N1			
2401	UNIVERSITY OF SASSARI (2013): J81J1100168007 MEMANTINA E MALATTIA MANIACO-DEPRESSIVA - RANDOMIZED, CONTROLLED, MULTI-CENTER, INTERNATIONAL CLINICAL - WHO ICTRP (2013-002055-15). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002055-15-IT	2013-002055-15	A1	A1
2402	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
2403	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2003): CDR0000322830 NCCTG-N01C3 - The Efficacy of Lamotrigine in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Phase III Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT00068445). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068445	NCT00068445	A1	A1
2404	San Diego Veterans Healthcare System (2014): DBDAT-2013-MJM - Inositol Hexaphosphate: A Novel Treatment Strategy for Bipolar Disorder? - WHO ICTRP (NCT02081287). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081287	NCT02081287	A1	A1
2405	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - WHO ICTRP (NCT02707965). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
2406	Pain and Analgesia Imaging and Neuroscience Group (2005): - Evaluation of Lamotrigine on Neuropathic Facial Pain Using fMRI - WHO ICTRP (NCT00243152). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00243152	NCT00243152	A1	A1
2407	Medical University of South Carolina (2009): HR#19550 K23AA017666 - A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine In Individuals With Bipolar Disorder and Comorbid Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT01015586). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015586	NCT01015586	A1	A1
2408	Seoul National University Bundang Hospital (8-04): - Mood Stabilizer Plus Antidepressant versus Mood Stablizer Plus Placebo in the Maintenance Treatment of Bipolar	KCT0001192	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Disorder - WHO ICTRP (KCT0001192). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001192			
2409	Department of Neurosurgery, (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000009463). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009463	JPRN-UMIN000009463	A1	A1
2410	University of Texas Southwestern Medical Center (2005): LMC-R62 - Clinical Trial of Lamotrigine to Reverse Cognitive Impairment in Chronic Corticosteroid-Treated Patients - WHO ICTRP (NCT00223262). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223262	NCT00223262	A1	A1
2411	University of Mainz Medical Faculty (Germany) (2006): 2005-003324-19 N/A NCT00438451 - A multicentre, double-blind, randomised, phase IV clinical trial comparing the safety, tolerability and efficacy of levetiracetam versus lamotrigine and carbamazepine in the oral antiepileptic therapy of newly diagnosed elderly patients with focal epilepsy - WHO ICTRP (ISRCTN94839639). Stand des Eintrags: 05.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN94839639	ISRCTN94839639	A1	A1
2412	Pharmtechnology LLC (2019): LMTR-270418 v.1.1 01/29/2019 - Single-Dose Open-label Randomized Crossover, in Two Periods and in Two Sequences, Single-Center Comparative Bioequivalence Study of Two Formulations Lamotrigine, 100 mg Tablets (Pharmtechnology LLC, Republic of Belarus), and LamictalÂ®, 100 mg Tablets (GlaxoSmithKline Trading Closed Joint-Stock Company (CJSC), Russia), in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT03898011). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03898011	NCT03898011	A1	A1
2413	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): 2018-001941-16 UP0070 - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - WHO ICTRP (NCT03695094). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
2414	Mayo Clinic (2015): 13-003545-1 UL1TR000135 - 16-week Open Randomized Comparative Effectiveness Trial of Lamotrigine vs. Fluoxetine for Bipolar Depression: Pharmacogenomic and Biomarker Predictors of Response - WHO ICTRP (NCT02389712). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389712	NCT02389712	A1	A1
2415	Asan Medical Center (2015): S2015-0305-0003 - Genetic Markers and Predictors of Antidepressant-induced Suicidality in Youth Depression - WHO ICTRP	NCT02428439	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT02428439). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02428439			
2416	Professor Keith Petrie (2019): None - Can providing information about a generic medicine switch reduce side effect reporting in patients taking lamotrigine for epilepsy and bipolar disorder? - WHO ICTRP (ACTRN12619000654156). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000654156	ACTRN12619000654156	A1	A1
2417	Baylor College of Medicine (2007): 05-0850 5M01RR000071-46 - Continuation Riluzole in the Prevention of Relapse Following Ketamine in Major Depression - WHO ICTRP (NCT00419003). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419003	NCT00419003	A1	A1
2418	Imperial College London (UK) (2012): HTA 10/103/01 - The clinical and cost effectiveness of lamotrigine for people with borderline personality disorder: a randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN90916365). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90916365	ISRCTN90916365	A1	A1
2419	University of Maryland, Baltimore (2015): HP-00063848 - Evaluation of Repeatability of Lamotrigine Pharmacokinetics in Epileptic Patients - WHO ICTRP (NCT02404168). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02404168	NCT02404168	A4	A4
2420	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - WHO ICTRP (NCT03689114). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
2421	OPKO Health, Inc. (2012): 2012-001935-30 ELND005-BPD201 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Safety and Efficacy Study of Oral ELND005 as an Adjunctive Maintenance Treatment in Patients With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT01674010). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674010	NCT01674010	A1	A1
2422	Agios Pharmaceuticals, Inc. (2019): AG881-C-006 - A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of AG-881 on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Lamotrigine in Healthy Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT04015687). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015687	NCT04015687	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2423	University Hospital TÃ¼bingen (2017): HeMiLa - - WHO ICTRP (2016-003223-30). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003223-30-DE	2016-003223-30	A1	A1
2424	University of Oxford (2006): BAL2-2006 - BALANCE 2: Bipolar disorder:Antidepressant/Lamotrigine/ANtipsychotic Comparative Evaluation - BALANCE 2 - WHO ICTRP (2006-001317-15). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001317-15-GB	2006-001317-15	A1	A1
2425	Imperial College London (2012): CRO1990 ISRCTN90916365 - Lamotrigine And Borderline Personality Disorder: Investigating Long-Term Effectiveness - LABILE - WHO ICTRP (2012-003136-23). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003136-23-GB	2012-003136-23	A1	A1
2426	University of Oxford (2008): ISRCTN17054996 OCTUMI-02 - - WHO ICTRP (2007-004513-33). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004513-33-GB	2007-004513-33	A2	A2
2427	University College London (2005): BRD50 N/A - A randomised controlled trial of neuroprotection with lamotrigine in secondary progressive multiple sclerosis - Neuroprotection with lamotrigine in multiple sclerosis - WHO ICTRP (2005-001949-42). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001949-42-GB	2005-001949-42	A1	A1
2428	Pfizer Ltd, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, United Kingdom (2006): A0081046 N/A - A RANDOMIZED, COMPARATIVE, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER, MONOTHERAPY, STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) AND LAMOTRIGINE (LAMICTAL) IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL SEIZURES - N/A - WHO ICTRP (2005-004023-19). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004023-19-GB	2005-004023-19	A1	A1
2429	Assiut University (2018): Comparison of oral lamotrigine - Comparison of Oral Lamotrigine Versus Pregabalin for Control of Acute and Chronic Pain Following Modified Radical Mastectomy: Controlled Double-blind Study - WHO ICTRP (NCT03419949). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419949	NCT03419949	A1	A1
2430	Johns Hopkins University (2018): IRB00162134 - A Pilot Study of Prophylactic Management of Lamotrigine for Bipolar Disorder in Pregnant Women - WHO ICTRP (NCT03774641). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03774641	NCT03774641	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2431	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 4: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine versus sodium valproate in people with previously untreated epilepsy who have unclassified seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000640505). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000640505	ACTRN12615000640505	A1	A1
2432	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 3: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine in people with previously untreated epilepsy who have generalised seizures, and for whom sodium valporate is not deemed an acceptable anti-epileptic drug. - WHO ICTRP (ACTRN12615000639527). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000639527	ACTRN12615000639527	A1	A1
2433	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 5: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine in people with previously untreated epilepsy who have unclassified seizures, and for whom sodium valporate is not deemed an acceptable anti-epileptic drug. - WHO ICTRP (ACTRN12615000641594). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000641594	ACTRN12615000641594	A1	A1
2434	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 1: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine versus carbamazepine in people with previously untreated epilepsy who have focal seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000643572). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000643572	ACTRN12615000643572	A1	A1
2435	Professor Gordon Parker (2016): None - Efficacy of Lithium versus Lamotrigine for the treatment of bipolar II disorder - WHO ICTRP (ACTRN12616001702404). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001702404	ACTRN12616001702404	A1	A1
2436	The Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (3-01): - Epilepsy Long-term Follow Up Registry Study - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-14004616). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004616	ChiCTR-OCH-14004616	A5	A5
2437	Northwestern University (2013): 00079810 - Pharmacokinetics of Lamotrigine in Pregnant and Postpartum Women With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT01996293). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01996293	NCT01996293	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2438	Norwegian University of Science and Technology (2018): 2016/1145q - Bariatric Surgery and Pharmacokinetics Lamotrigine: BAR-MEDS Lamotrigine - WHO ICTRP (NCT03497143). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497143	NCT03497143	A1	A1
2439	The Cleveland Clinic (2018): 18-952 - The Role of Lamotrigine in Reducing Psychologic Side-Effect of Perioperative Ketamine Use - WHO ICTRP (NCT03831854). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831854	NCT03831854	A1	A1
2440	West China Hospital, Sichuan University (4-19): - Study for the detection of antiepileptic drug concentrations in plasma, saliva and hair of epileptic patients - WHO ICTRP (ChiCTR2000032089). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032089	ChiCTR2000032089	A4	A4
2441	Erasmus Medical Center (2014): 113303003 2013-003405-26 MEC-2013-460 NL 44912.078.13 - The Effect of Lamotrigine on Cognitive Deficits Associated With Neurofibromatosis Type 1: a Phase II Randomized Controlled Multi-centre Trial (NF1-EXCEL) - WHO ICTRP (NCT02256124). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256124	NCT02256124	A1	A1
2442	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-099D - A Randomized, 2-Sequence, 2-Treatment, 4-Period, Open-Label, Single Dose, Fully Replicated Comparative Bioavailability Crossover Study of Two Formulations of Lamotrigine Extended Release Tablets in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT02821338). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821338	NCT02821338	A1	A1
2443	University of Oxford (2019): R49749/RE003 - The Effect of a Single Dose of Lamotrigine on Brain Function in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT04396938). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04396938	NCT04396938	A1	A1
2444	Sunovion (2017): 093-701 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as First Add-on to Levetiracetam or Lamotrigine Monotherapy or as Later Adjunctive Treatment for Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Non-randomized Trial - WHO ICTRP (NCT03116828). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03116828	NCT03116828	A5	A5
2445	Yale University (2016): 1501015203 - The Sustained Effects of Ketamine - WHO ICTRP (NCT02708849). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02708849	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02708849			
2446	Charite University, Berlin, Germany (2019): MSB-C001 - A Trial to Study Acute and Delayed Effects of a Single Dose of Ketamine on Functional Brain Changes During Emotional/ Cognitive Challenges and at Rest and Their Modulation by Lamotrigine in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT04156035). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156035	NCT04156035	A1	A1
2447	The University of Texas Health Science Center at San Antonio (2012): 1P30MH086045-01A2 HSC20110361H - Sequential Multiple Assignment Randomized Treatment (SMART) for Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT01588457). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588457	NCT01588457	A1	A1
2448	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
2449	Sathbhavana Brain Clinic (2020): ECCP - Management of Excessive Crying in Cerebral Palsy -A Placebo-controlled, Fixed-sequence, Crossover Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT04523935). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523935	NCT04523935	A1	A1
2450	Ajanta Pharma Ltd (2011): AJ/SC/23/2009 - A Comparative, Randomized, Open label, Multicentric, Prospective Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Rufinamide Tablet Vs. Lamotrigine (Adjunctive Therapy) in the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001449). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001449	CTRI/2010/091/001449	A1	A1
2451	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences SGPGIMS (2012): NIL - Comparison of Lamotrigine and Pregabalin in the Treatment of central post-stroke pain, a randomized control study and treatment of refractory cases randomly by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and placebo. - No - WHO ICTRP (CTRI/2012/02/002438). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002438	CTRI/2012/02/002438	A1	A1
2452	National Institute of Mental Health and Neurosciences (2014): NIL - Concurrent Anticonvulsants in Bitemporal ECT : Seizure and Clinical Effects - WHO ICTRP (CTRI/2014/07/004778). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2014/07/004778	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/07/004778			
2453	IMS BHU (2020): NIL - A comparison of pregabalin and lamotrigine as pre-emptive analgesia in spine surgery: A randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027307). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027307	CTRI/2020/08/027307	A1	A1
2454	GLAXOSMITHKLINE RESEARCH TRIANGLE PARK, (2002): NCT00043901 - MULTICENTRIC STUDY, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED WITH PLACEBO, OF PARALLEL GROUPS FOR THE EVALUATION OF LAMOTRIGINE AS A COADYUVANT TREATMENT IN PATIENTS WITH GENERALIZED TONIC-CLONIC EPILEPSY. - WHO ICTRP (PER-084-02). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-084-02	PER-084-02	A1	A1
2455	TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTER, INC., (2013): - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE A DAY, TAK-375SL 0.1, 0.4, AND 0.8 MG AS AN ADJUNCTIVE THERAPY TO TREATMENT-AS-USUAL IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF BIPOLAR 1 DOSORDER IN ADULT SUBJECTS - WHO ICTRP (PER-122-12). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-122-12	PER-122-12	A1	A1
2456	TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTER, INC., (2013): - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PAHSE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE A DAY, TAK-375 (RAMELTEON) TABLET FOR SUBLINGUAL ADMINISTRATION (TAK-375SL TABLET) 0.1, 04, AND 0.8 MG AS ADJUNCTIVE THERAPY IN THE TREATMENT O ACUTE DEPRESSIVE EPISODES ASSOCIATED WITH BIPOLAR 1 DISORDER IN ADULT SUBJECTS - WHO ICTRP (PER-123-12). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-123-12	PER-123-12	A1	A1
2457	University of Liverpool (2012): ISRCTN30294119 UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - WHO ICTRP (2012-001884-64). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001884-64-GB	2012-001884-64	A1	A1
2458	Technische UniversitÃ¤t MÃ¼nchen (2018): 2016-005022-10 SYN-1748-MAL-0030-I - Improvement of Synaptic Plasticity and Cognitive Function in RAS Pathway	NCT03504501	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Disorders - WHO ICTRP (NCT03504501). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03504501			
2459	Birthe Pedersen (2005): SEEG 0001 - An explorative use open-label, multi-center, randomized trial studying the safety and efficacy of levetiracetam (500 mg/day to 3000 mg/day) and valproate (600 mg/day to 3000 mg/day) as monotherapy in newly diagnosed patients over the age of 65 years. - Scandinavian elderly study - WHO ICTRP (2004-004053-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004053-26-SE	2004-004053-26	A1	A1
2460	UCB S.A. Pharma Sector (2005): N01142 - An 8-week exploratory, double-blind, placebo controlled, randomized trial : - WHO ICTRP (2004-001302-27). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001302-27-HU	2004-001302-27	A1	A1
2461	CharitÃ© Campus Mitte, Klinik fÃ¼r Psychiatrie und Psychotherapie (2005): Kep-F10.3.01 - Efficacy and safety of levetiracetam in the inpatient treatment of alcohol withdrawal syndrome - WHO ICTRP (2005-001486-33). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001486-33-DE	2005-001486-33	A1	A1
2462	SÃ¸ren H. Sindrup, Department of Neurology, Odense University Hospital (2005): kepp2 - Double-bllind, randomised, placebo-controlled trial of levetiracetam in painful polyneuropathy - levetiraetam in painful polyneuropathy - WHO ICTRP (2005-003046-33). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003046-33-DK	2005-003046-33	A1	A1
2463	Danish Pain Research Center (2005): LEV-2005 - Effect of levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study - Levetiracetam in SCI - WHO ICTRP (2005-003171-21). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003171-21-DK	2005-003171-21	A1	A1
2464	ClÃnica PlatÃ³ FundaciÃ³ Privada (2005): FAB-LEV-2005-01 - Efficacy and safety of Levetiracetam treatment in patients suffering from Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (2005-001516-41). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001516-41-ES	2005-001516-41	A8	A8
2465	Hospital Ruber Internacional (2005): GAR-LEV-2005-01 - Influence of levetiracetam on gamma band activity in a group of epilepsy patients - WHO ICTRP (2005-002474-30). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002474-30-ES	2005-002474-30	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2466	Hospital Sant Joan de DÃ©u (2005): FER-LEV-2005-02 - Double-blind, placebo controlled cross-over study to assess the efficacy of Levetiracetam in paediatric and childhood non-epileptic myoclonus - WHO ICTRP (2005-002042-19). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002042-19-ES	2005-002042-19	A8	A8
2467	Hospital Sant Joan de DÃ©u (2005): FER-LEV-2005-01 - Double-blind, placebo controlled cross-over study to assess efficacy of Levetiracetam in paediatric and childhood Tourette syndrome. Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, para evaluar la eficacia del Levetiracetam en el control de los tics de pacientes pediÃ¡tricos y adolescentes con sÃndrome de Gilles de la Tourette - WHO ICTRP (2005-002041-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002041-40-ES	2005-002041-40	A1	A1
2468	Infociencia Clinical Research (2006): SER-LEV-2004-01 - A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the effects of Levetiracetam on membrane excitability properties of afferent myelinated and unmyelinated fibers and change in neuropathic pain in patients with painful traumatic nerve injury. - WHO ICTRP (2004-002114-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002114-11-ES	2004-002114-11	A1	A1
2469	FundaciÃ³n para la InvestigaciÃ³n BiomÃ©dica del Hospital ClÃnico de San Carlos (2006): MOR-LEV-2005-01 - Estudio sobre la utilizaciÃ³n de levetiracetam en monoterapia en pacientes HIV-positivos con epilepsia - WHO ICTRP (2005-003411-75). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003411-75-ES	2005-003411-75	A8	A8
2470	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S. ORSOLA M. MALPIGHI (2006): 65/2005/U/Sper - Levetiracetam Keppra in the dyskinesias induced from levodopa in patients with disease of Parkinson. Clinical study pilot in open, with farmacokinetic-farmacodynamic monitoring of the effects. - WHO ICTRP (2005-002208-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002208-40-IT	2005-002208-40	A1	A1
2471	ISTITUTO C. MONDINO (2006): LEVFU05-1 - Open label, multicenter study of levetiracetam in the treatment of childhood and juvenile absence epilepsy - WHO ICTRP (2005-003522-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003522-26-IT	2005-003522-26	A1	A1
2472	SÃ¸ren H. Sindrup, Department of Neurology, Odense University Hospital (2006): kepp3 - Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of levetiracetam for central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis - levetiracetam for central neuropathic pain in patients with	2006-000397-71	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	multiple sclerosis - WHO ICTRP (2006-000397-71). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000397-71-DK			
2473	UCB S.A. (2006): N01235 - A double-blind, placebo-controlled, randomized efficacy and safety study of levetiracetam extended release formulation (LEV XR), administered as 2 x 500 mg LEV XR tablets once daily as add-on therapy in subjects from 12 to 70 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures - WHO ICTRP (2006-000987-10). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000987-10-FI	2006-000987-10	A2	E
2474	Organisation name was not entered (2006): 2005-MS-LEV-1 - Efficacy of Levetiracetam in the treatment of spasticity in MS: a ranomized double blind cross over study - WHO ICTRP (2005-001776-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001776-13-DE	2005-001776-13	A1	A1
2475	CharitÃ© Campus Mitte, Klinik fÃ¼r Psychiatrie und Psychotherapie (2006): Kep-F10.2.01 - Efficacy and safety of levetiracetam in prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol dependent patients - Keppra 2 - WHO ICTRP (2006-003999-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003999-35-DE	2006-003999-35	A1	A1
2476	ASSOCIAZIONE S.N.O.- SCIENZE NEUROLOGICHE OSPEDALIERE (2006): EpIc 1151 - Multicenter, comparative, randomized, open trial to evaluate efficacy and safety of Levetiracetam versus Carbamazepine in post stroke late onset crisis - ND - WHO ICTRP (2006-004355-38). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004355-38-IT	2006-004355-38	A1	A1
2477	UCB Pharma S.A. (2004): N01009 - A double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, in-patients maximum 34 day study of levetiracetam oral solution (20-50 mg/kg/day) as adjunctive treatment of refractory partial onset seizures in pediatric epileptic subjects ranging in age from 1 month to less than 4 years of age - Pediatric Exclusivity Efficacy - WHO ICTRP (2004-000199-14). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000199-14-CZ	2004-000199-14	A1	A1
2478	UCB Pharma S.A. (2004): N01148 - A Multi-Center, Open-Label, Long-Term, Follow-Up Study Of The Safety And Efficacy Of - WHO ICTRP (2004-000200-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000200-40-CZ	2004-000200-40	A1	A1
2479	POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (2007): 956 - TOPIC LEVETIRACETAM IN ANAL FISSURE. A PILOT STUDY ABOUT EFFECTIVENESS AND TOLERABLENESS - ND - WHO ICTRP (2007-004114-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff:	2007-004114-13	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004114-13-IT			
2480	Neuro-Consil GmbH (2006): NC200601 - Comparison of efficacy and tolerability of rapid intravenous infusion of levetiracetam and sodium valproat. - Levetiracetam i.v. - WHO ICTRP (2006-000869-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000869-11-DE	2006-000869-11	A2	A2
2481	ErasmusMedical Center-Sophia (2007): ucb L059 - Levetiracetam (KeppraÂ®) in neonates - WHO ICTRP (2006-006804-12). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006804-12-NL	2006-006804-12	A1	A1
2482	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (2007): LEV - pILOT STUDY TO EVALUATE QUALITY OF LIFE, SEIZURES CONTROL AND SIDE EFFECTS IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS AND EPILEPSY TREATED WITH LEVETIRACETAM IN MONOTHERAPY - WHO ICTRP (2004-004146-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004146-40-IT	2004-004146-40	A2	A2
2483	ISTITUTO C. MONDINO (2007): LEV05-1 - Multicenter, double-blind placebo controlled study of levetiracetam in the treatment of childhood and juvenile absence epilepsy. - WHO ICTRP (2005-003520-18). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003520-18-IT	2005-003520-18	A1	A1
2484	Centre Hospitalier Universitaire Rennes (2007): LOC/06-06 - Etude prospective, randomisÃ©e, en double aveugle, comparant lâ€™efficacitÃ© du lÃ©vÃ©tiracÃ©tam Ã un placebo sur la prÃ©vention des crises dâ€™Ã©pilepsie prÃ©coces et tardives chez les patients prÃ©sentant un traumatisme crÃ¢nien sÃ©vÃ¨re - TRACK - WHO ICTRP (2006-006518-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006518-13-FR	2006-006518-13	A8	A8
2485	UZ Leuven (2008): - Simultaneous administration of lorazepam and levetiracetam in non-convulsive status epilepticus, followed by IV valproate: a prospective, randomized, placebo-controled, double-blind pilot trial. - WHO ICTRP (2008-001098-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001098-13-BE	2008-001098-13	A1	A1
2486	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2008): P070704 - EfficacitÃ© du levetiracetam intra-veineux en association avec le clonazepam versus clonazepam seul dans la prise en charge prÃ©-hospitaliÃ¨re de l'Ã©tat de mal Ã©pileptique gÃ©nÃ©ralisÃ© tonico-clonique - SAMUKEPPRA - WHO ICTRP (2007-005782-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2007-005782-35	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005782-35-FR			
2487	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - ND - WHO ICTRP (2008-000370-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000370-20-IT	2008-000370-20	A2	A2
2488	UCB Pharma S.A. (2007): N01274 - Open-label, single-arm, multi-center, pharmacokinetic, safety and tolerability study of - WHO ICTRP (2006-005722-23). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005722-23-BE	2006-005722-23	A1	A1
2489	AZIENDA SANITARIA N. 3 GENOVESE (2007): LEV-SM-2006 - Efficacy and activity of levetiracetam on Multiple Sclerosis cerebellar symptoms: a multicenters double blind, randomized, placebo-controlled, cross over study - ND - WHO ICTRP (2007-005414-40). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005414-40-IT	2007-005414-40	A1	A1
2490	Neurologische Klinik Bad Neustadt (2006): KISS05 - Efficacy of Levetiracetam in early post-stroke seizures - WHO ICTRP (2005-002445-40). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002445-40-DE	2005-002445-40	A1	A1
2491	PFIZER (2007): A0081157 - "ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE GRUPOS PARALELOS, MULTICÃ‰NTRICO, CON DOSIS FLEXIBLES, COMPARATIVO DE PREGABALINA Y LEVETIRACETAM COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA REDUCIR LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS EN SUJETOS CON CRISIS EPILÃ‰PTICAS PARCIALES (A0081157)" - WHO ICTRP (2007-001458-22). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001458-22-ES	2007-001458-22	A3	A3
2492	University Hospital TÃ¼bingen (2007): HELLO-Study - 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 - WHO ICTRP (2007-005063-96). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005063-96-DE	2007-005063-96	A2	A2
2493	UCB S.A. Pharma Sector (2004): N01175 - A therapeutic confirmatory, open-label, multi-center, randomized 2 parallel groups, community-based trial studying the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral tablets 250-500 mg b.i.d.) compared to sodium valproate (1000 to 2000 mg/day oral ER tablets 300-500 mg b.i.d.) and carbamazepine (600 to 1600 mg/day oral CR tablets	2004-001339-41	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	200-400 mg b.i.d.) as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy. - KOMET - WHO ICTRP (2004-001339-41). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001339-41-AT			
2494	UCB S.A. Pharma Sector (2004): N167 - An open-label, multicenter, follow-up study to evaluate the safety and efficacy of levetiracetam (LEV) (oral tablets of 166, 250 or 500 mg b.i.d.), at individualized doses up to a maximum of 4000 mg/day (or 80 mg/kg/day for children and adolescents less than 50 kg), in children (= 4 years old), adolescents and adults suffering from primary generalized seizures - PGS long-term follow-up - WHO ICTRP (2004-001997-13). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001997-13-AT	2004-001997-13	A1	A1
2495	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1
2496	University Medical Centre Groningen (2012): LEVVPA - Double-blind randomized trial comparing efficacy, safety and tolerance between Levetiracetam monotherapy and Valproic acid monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy - LEVVPA - WHO ICTRP (2010-018284-42). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018284-42-NL	2010-018284-42	A1	A1
2497	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - Generic substitution of antiepileptic drugs - WHO ICTRP (2012-001017-16). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001017-16-IT	2012-001017-16	A3	A3
2498	Individual Sponsor (Germany) (2005): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN38932730). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38932730	ISRCTN38932730	A1	A1
2499	Hospital of the University of Munich, Dr. von Haunerschen Children?s Hospital (Germany) (2006): HEAD-STUDIE NCT00471744 - - WHO ICTRP (ISRCTN97864911). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97864911	ISRCTN97864911	A3	A3
2500	Record Provided by the NHSTCT Register - 2005 Update - Department of Health (UK) (2005): N0116149198 - - WHO ICTRP (ISRCTN72533351). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN72533351	ISRCTN72533351	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2501	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2000): 00-N-0207 000207 - Effects of Levetiracetam on Cortical Excitability in Humans - WHO ICTRP (NCT00006191). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006191	NCT00006191	A4	A4
2502	National Institute of Mental Health (NIMH) (2001): 01-M-0168 010168 - Pilot Evaluation of Levetiracetam (KeppraÂ® (Registered Trademark)) in Bipolar Illness - WHO ICTRP (NCT00015769). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00015769	NCT00015769	A1	A1
2503	Charite University, Berlin, Germany (2005): Kep-F10.3.01 - Efficacy and Safety of Levetiracetam in the Inpatient Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome [Sicherheit Und Wirksamkeit Von Levetiracetam (Keppra) fÃ¼r Die Behandlung Des stationÃ¤ren Alkoholentzugsyndroms] - WHO ICTRP (NCT00146471). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00146471	NCT00146471	A1	A1
2504	UCB Pharma (2005): N01061 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Parallel Group, Positive-controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Levetiracetam (1000 to 3000 mg/Day Oral b.i.d.) to Carbamazepine (400 to 1200 mg/Day Oral b.i.d.), Used as Monotherapy for up to a Maximum of 121 Weeks in Subjects (= 16 Years) Newly or Recently Diagnosed as Suffering From Epilepsy, and Experiencing Partial or Generalized Tonic-clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT00150735). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150735	NCT00150735	A1	A1
2505	UCB Pharma (2005): N166 - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam (LEV) (Oral Tablets of 500 mg b.i.d.) at a Dose of 3000 mg/Day as Adjunctive Treatment in Adolescents (= 12 Years) and Adults (= 65 Years) Suffering From Idiopathic Generalized Epilepsy With Myoclonic Seizures. - WHO ICTRP (NCT00150774). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150774	NCT00150774	A1	A1
2506	UCB Pharma (2005): N01093 - A Multicenter, Double-blind, Follow-up Trial Evaluating the Long-term Safety of Levetiracetam (1000 to 3000 mg/Day Oral b.i.d.) and Carbamazepine (400 to 1200 mg/Day Oral b.i.d.), Used as Monotherapy in Subjects (= 16 Years) Coming From the N01061 Trial. - WHO ICTRP (NCT00150787). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150787	NCT00150787	A2	A2
2507	UCB Pharma (2005): N01127 - A Multicenter, Open-label, Follow-up Trial Evaluating the Long-term Safety of Levetiracetam Individualized Dose From 1000 to 3000 mg/Day (Oral Tablets of 500 mg b.i.d.), Used as	NCT00150813	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Monotherapy in Subjects (= 16 Years) Suffering From Epilepsy and Coming From the N01061 or the N01093 Trials. - WHO ICTRP (NCT00150813). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150813			
2508	UCB Pharma (2005): N01102 - A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study: 16-week Evaluation of the Efficacy and Safety of Levetiracetam (LEV) as add-on Therapy in Adults and Adolescents Older Than 16 Years Suffering From Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00152373). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00152373	NCT00152373	A2	E
2509	UCB Pharma (2005): N01192 - An Open Label, Exploratory, Dose-Escalation, Multicenter Study Examining the Safety, Tolerability and Efficacy of Ucb 44212 (Seletracetam) Used at Doses of 10, 20, 40, and 80 mg b.i.d. (Total Daily Doses of 20 - 160 mg) Administration (Oral Capsules) in Adult Subjects (18 - 65 Years) With Refractory Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Who Are Currently Receiving Levetiracetam (LEV) But Still Experiencing Seizures - WHO ICTRP (NCT00152503). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00152503	NCT00152503	A5	A5
2510	Vanderbilt University (2005): 050465 - A Pilot Study in a Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 16 Week, Trial Design Evaluating the Efficacy and Safety of Levetiracetam 500 mg Tablets in Bid Administration (Daily Dose Ranging From 1000 mg to 3000 mg), in Adults (>18 Years of Ages) Suffering From Chronic Idiopathic Axonal Polyneuropathy - WHO ICTRP (NCT00156689). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00156689	NCT00156689	A1	A1
2511	UCB Pharma (2005): N01087 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, 16 Week, Multicenter Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Levetiracetam 500 mg Tablets in Bid Administration (Daily Dose Ranging From 1000 mg to 3000 mg), in Adults (= 18 Years of Age) Suffering From Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00160511). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160511	NCT00160511	A1	A1
2512	UCB Pharma (2005): N01057 - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With 3000 mg/Day (Pediatric Target Dose of 60 mg/kg/Day) Oral Levetiracetam (LEV) (166, 250, and 500mg Tablets), in Adult and Pediatric Subjects (4-65 Years) Suffering From Idiopathic Generalized Epilepsy With Primary Generalized Tonic-clonic (PGTC) Seizures. - WHO ICTRP (NCT00160550). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00160550	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160550			
2513	UCB Pharma (2005): N01105 - A Therapeutic Exploratory, Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam up to 4000 mg/Day (500mg Oral Tablets) on Levodopa Induced Dyskinesias in Adults With Idiopathic Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT00160576). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160576	NCT00160576	A1	A1
2514	UCB Pharma (2005): N01099 - A Korean Open-label, Multi-center, Community-based Trial Assessing the Efficacy and Safety of Levetiracetam as Adjunctive Therapy in Adult Subjects With Uncontrolled Partial Epilepsy for Bridging Purpose With a Similar Study on Caucasian Epileptic Subjects - WHO ICTRP (NCT00160628). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160628	NCT00160628	A5	A5
2515	UCB Pharma (2005): N01036 - A Phase IV, Open-label, Multi-center, Community-based Trial Studying the Safety and Efficacy of Keppraâ„¢ as Adjunctive Therapy in Adult Subjects With Uncontrolled Partial Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT00160654). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160654	NCT00160654	A5	A5
2516	Johns Hopkins University (2005): 05-02-18-06 - Efficacy of Levetiracetam for Language Dysfunction Associated With Benign Epilepsy With Centrotemporal Spikes - WHO ICTRP (NCT00181116). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181116	NCT00181116	A1	A1
2517	Dutch Epilepsy Clinics Foundation (2005): CMO 2002/183 - Second-Line Treatment Choice for Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00208520). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208520	NCT00208520	A3	A3
2518	University Hospital Case Medical Center (2005): UCB MRS001 UHC 06-04-52 - A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Study of the Cognitive and Mood Effects of KEPPRA (Levetiracetam) Tablets in Healthy Older Adults. - WHO ICTRP (NCT00221988). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221988	NCT00221988	A1	A1
2519	University of Texas Southwestern Medical Center (2005): 112004-003 - Levetiracetam for Neuroprotection Against Corticosteroid-induced Hippocampal Dysfunction: A Proof of Concept Study - WHO ICTRP (NCT00223223). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223223	NCT00223223	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2520	Philipps University Marburg Medical Center (2005): LaLiMo - Lamotrigine Versus Levetiracetam in the Initial Monotherapy of Epilepsy: An Open, Prospective, Multicenter, Randomized Phase III Study - WHO ICTRP (NCT00242606). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00242606	NCT00242606	A2	A2
2521	UCB Pharma (2005): N01085 - 9-11 Week Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study to Determine Effects of Adjunctive Levetiracetam on Sleep Architecture of Adults With Partial Onset Epilepsy Receiving a First Generation Anti-epileptic Drug. - WHO ICTRP (NCT00245713). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245713	NCT00245713	A4	A4
2522	Sleep Health Centers (2005): 2003-P-001804 - A Double Blind Crossover Trial of Levetiracetam (KeppraÂ®) and Placebo in the Treatment of Restless Legs Syndrome (RLS) - WHO ICTRP (NCT00247364). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00247364	NCT00247364	A1	A1
2523	Danish Pain Research Center (2005): LEV-2005 - Effects of Levetiracetam on Chronic Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over, Multi-center Study - WHO ICTRP (NCT00252954). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00252954	NCT00252954	A1	A1
2524	University of California, San Francisco (2005): H5612-23162 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Levetiracetam for Treatment of Pain Associated With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00254657). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254657	NCT00254657	A1	A1
2525	Odense University Hospital (2005): KIIS PubliRC CNS 085 TA 1007 LEV - The Effect of Levetiracetam on the Postmastectomy Pain Syndrome - WHO ICTRP (NCT00262262). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262262	NCT00262262	A1	A1
2526	Lindner Center of HOPE (2006): 2-Miefert - Levetiracetam Treatment of Panic Disorder and Lactate-Induced Panic Attacks - WHO ICTRP (NCT00279617). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00279617	NCT00279617	A1	A1
2527	UCB Japan Co. Ltd. (2006): 2014-004333-57 N01221 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled 5 Parallel Groups, Confirmatory Trial on the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as add-on Therapy at Doses of 0.5 to 3 g/Day in Patients From 16 to 65 Years With Epilepsy With Partial Onset Seizures Under Treatment With 1 to 3 Anti-	NCT00280696	A2	E

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	epileptic Drug(s) - WHO ICTRP (NCT00280696). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280696			
2528	Odense University Hospital (2006): keppra2 - Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Trial of the Effect of Levetiracetam on Painful Polyneuropathy - WHO ICTRP (NCT00286260). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00286260	NCT00286260	A1	A1
2529	Yale University (2006): YaleHIC26585 - Levetiracetam Treatment of Tardive Dyskinesia - WHO ICTRP (NCT00291213). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291213	NCT00291213	A1	A1
2530	1st Hospital of Social Security Services (2006): VALID-PD - Levetiracetam Administration for the Management of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Double-Blind,Placebo-Controlled, Crossover Trial - WHO ICTRP (NCT00291733). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291733	NCT00291733	A1	A1
2531	Duke University (2006): Pro00008596 - A Double-Blind Augmentation Study of LEvetiracetam in Obsessive Compulsive Disorder - WHO ICTRP (NCT00299611). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00299611	NCT00299611	A1	A1
2532	Technische UniversitÃ¤t Dresden (2006): Ethic board no.: EK10012006 EUDRAC no.: 2005-005940-18 TUD-LELEDY-007 - Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Placebo on Levodopa-induced Dyskinesias in Advanced Parkinson's Disease (LeLeDys Study) - A Multicenter, Randomized, Stratified, Double-blinded, Placebo-controlled Phase IV Study - WHO ICTRP (NCT00307450). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00307450	NCT00307450	A1	A1
2533	UCB Pharma (2006): N01242 - Cross Sectional Study to Evaluate the Acceptability of Oral Solution of Levetiracetam (KeppraÂ®) (SOLUCION Study) - WHO ICTRP (NCT00319605). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319605	NCT00319605	A5	A5
2534	Duke University (2006): 8380-06-3R0 Pro00005846 - A Pilot Trial of Levetiracetam for Cramps, Spasticity and Neuroprotection in Motor Neuron Disease - WHO ICTRP (NCT00324454). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324454	NCT00324454	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2535	The Cleveland Clinic (2006): KeppraCAE - A Pilot Study of Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Monotherapy in Subjects With Childhood Absence Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00361010). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00361010	NCT00361010	A1	A1
2536	Medical Center Haaglanden (2006): 06-013 METC 06-013 - Safety and Tolerability of Add-on Levetiracetam in Status Epilepticus - WHO ICTRP (NCT00362141). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00362141	NCT00362141	A1	A1
2537	Oslo University Hospital (2006): EudraCT number 2006-000795-32 S06080 SLV 200604331 - Levetiracetam Treatment of Children With Subclinical Sleep-Activated Epileptiform Activity (SSEA) - a Placebo Controlled Double-blind Cross-over-study - WHO ICTRP (NCT00393614). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00393614	NCT00393614	A1	A1
2538	Duke University (2006): 7031-05-4R0 Pro00007843 - A Double-Blind Discontinuation Study of Levetiracetam in Post- Traumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT00413296). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00413296	NCT00413296	A1	A1
2539	Northwestern University (2006): CDR0000520380 NU-05CC11 NU-1398-032 UCB-NU-05CC11 - A Pilot Study of the Efficacy of Levetiracetam in Patients With Seizures From Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT00415376). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00415376	NCT00415376	A1	A1
2540	Odense University Hospital (2007): keppra3 - Double-blind, Randomised,Placebo-controlled Trial of Levetiracetam in Central Pain in Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT00423527). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423527	NCT00423527	A1	A1
2541	VU University Medical Center (2007): EPI-GLIO-LEV - Correlation Between SV2A Expression in Tumour Tissue and Efficacy of Levetiracetam in Glioma Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00454935). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00454935	NCT00454935	A1	A1
2542	Rikshospitalet University Hospital (2007): M52332 - Levetiracetam, Carbamazepine and Lamotrigine and Hormonal Side Effects in Adult Males and Females. - WHO ICTRP (NCT00460070). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00460070	NCT00460070	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2543	Massachusetts General Hospital (2007): STILL - Seizure Therapy With Intravenous Levetiracetam and Lorazepam - WHO ICTRP (NCT00465244). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00465244	NCT00465244	A2	A2
2544	Berkshire Health Systems (2007): BMC03-010 Levetiracetam and PMDD - A Pilot Study: Levetiracetam in the Treatment of Patients With Premenstrual Dysphoric Disorder - WHO ICTRP (NCT00518570). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00518570	NCT00518570	A1	A1
2545	Scienze Neurologiche Ospedaliere (2007): EpIc 1151 - Multicenter, Comparative, Randomized, Open Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Carbamazepine in Post Stroke Late Onset Crisis - WHO ICTRP (NCT00542802). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00542802	NCT00542802	A3	A3
2546	UCB Pharma (2007): N01052 - An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of 20 mg/kg of Levetiracetam Oral Solution in Epileptic Pediatric Subjects Ranging in Age From 1 Month to Less Than 4 Years Old - WHO ICTRP (NCT00544050). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544050	NCT00544050	A1	A1
2547	UCB Pharma (2007): N164 - A 30-month Safety and Efficacy Follow-up Study With Levetiracetam at Individualized Optimal Dose in Children (4-17 Years Old at Inclusion) Suffering From Typical Absences in Childhood Absence Epilepsy (CAE) or Juvenile Absence Epilepsy (JAE) - WHO ICTRP (NCT00545012). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545012	NCT00545012	A1	A1
2548	UCB Pharma (2008): N165 - Bridging Study of L059(Levetiracetam) in Patients With Epilepsy by Double Blind Method - WHO ICTRP (NCT00600509). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600509	NCT00600509	A2	E
2549	UCB Pharma (2008): N01166 - Trial Evaluating the Safety and Tolerability of Levetiracetam Intravenous 15-minute Infusion, Administered in b.i.d. Regimen as an Adjunctive Antiepileptic Treatment in Subjects From 16 to 65 Years Suffering From Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00610454). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00610454	NCT00610454	A2	A2
2550	UCB Pharma (2008): N01086 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, PBO-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus PBO for the Treatment of Social Anxiety Disorder (Generalized Type) - WHO ICTRP	NCT00612859	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT00612859). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612859			
2551	UCB Pharma (2008): N01283 - Long-term Evaluation of the Efficacy and Safety of Levetiracetam in Routine Clinical Practice in the Czech and Slovak Republics, Hungary, and Romania - Non-interventional Study - WHO ICTRP (NCT00614549). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00614549	NCT00614549	A5	A5
2552	Southern California Institute for Research and Education (2008): 00624 - Efficacy of Levetiracetam in Patients With Essential Tremor - WHO ICTRP (NCT00620165). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00620165	NCT00620165	A1	A1
2553	Dr Andrea Rossetti (2008): CDR0000586523 CHUV-Neurology-CePO-LEV-PGB EU-20807 - Levetiracetam and Pregabalin for Monotherapy in Patients With Brain Tumors and Seizures. A Phase II Randomized Study. - WHO ICTRP (NCT00629889). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00629889	NCT00629889	A2	A2
2554	UCB Pharma (2008): N01037 - A Phase IV, Open-label, Multi-center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of KeppraÂ® After Conversion to Mono-therapy in Adult Subjects With Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00630357). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630357	NCT00630357	A2	A2
2555	UCB Pharma (2008): N01088 - A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Safety and Efficacy of Levetiracetam in the Adjunctive Treatment of Adult Female Subjects (18 to 40 Years of Age) With C1 Catamenial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00630630). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630630	NCT00630630	A1	A1
2556	UCB Pharma (2008): N01031 - Trial Studying the Safety and Efficacy of KeppraÂ® as Adjunctive Therapy in Adult Patients With Uncontrolled Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00630968). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00630968	NCT00630968	A5	A5
2557	UCB Pharma (2008): N01035 - A Phase IV-Pharmacovigilance Study of Keppra Greece - S.K.A.T.E.: Safety of Keppra as Adjunctive Therapy in Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00631150). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631150	NCT00631150	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2558	UCB Pharma (2008): N01033 - Pharmacovigilance Study of Keppra. SPAIN - SKATE : Safety of Keppra as Adjunctive Therapy in Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00643500). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643500	NCT00643500	A4	A4
2559	UCB Pharma (2008): N01297 - Randomized, Comparative, Double-blind, Placebo-controlled, Triple-dummy, Four-way Cross-over Study to Investigate Neurocognitive Effects of Brivaracetam in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00736931). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00736931	NCT00736931	A1	A1
2560	Charite University, Berlin, Germany (2008): Kep-F10.2.01 - Efficacy and Safety of Levetiracetam in Prevention of Alcohol Relapse in Recently Detoxified Alcohol Dependent Patients - WHO ICTRP (NCT00758277). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758277	NCT00758277	A1	A1
2561	Richard H. Haas (2009): Thrasher 02825-1 - Pharmacokinetic and Safety Trial of Intravenous Levetiracetam in the Treatment of Neonatal Seizures - WHO ICTRP (NCT00884052). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00884052	NCT00884052	A2	A2
2562	The Epilepsy Study Consortium (2009): TESC-001 - Assessment of Marketed AEDs in the Human Photosensitivity Proof of Concept Trial - WHO ICTRP (NCT00894010). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00894010	NCT00894010	A1	A1
2563	Massachusetts General Hospital (2009): LMC111754 - Cognitive Effects of Treatment of Interictal Discharges - WHO ICTRP (NCT00916149). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916149	NCT00916149	A1	A1
2564	Tri-Service General Hospital (2009): C159 MCPE08034M1 TSGHIRB097-02-006 - A Randomized, Single, Two-Way Crossover Pivotal Study to Assess the Bioequivalence Study of Levetiracetam vs. Keppra Administered Under Fasting Conditions to Healthy Adult Subject - WHO ICTRP (NCT00926302). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00926302	NCT00926302	A1	A1
2565	UCB Pharma (2009): N01339 - Randomized, Monocenter, Open Label, Two-way Cross-over, Single Dose Bioequivalence Study of Two Oral Formulations of Levetiracetam in Healthy Male & Female Japanese Subjects - WHO ICTRP (NCT00985348). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00985348	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00985348			
2566	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): AA06179 - Comparative, Randomized, Single-Dose, 2-way Crossover Bioavailability Study of Dr. Reddy's Levetiracetam Tablets, 750 mg and KeppraÂ® 750 mg Tablets of UCB Pharma in Healthy Adult Male Volunteers Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01131897). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01131897	NCT01131897	A1	A1
2567	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): AA06209 - Comparative, Randomized, Single-Dose, 2-way Crossover Bioavailability Study of Dr. Reddy's Levetiracetam Tablets, 750 mg and KeppraÂ® 750 mg Tablets of UCB Pharma in Healthy Adult Male Volunteers Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT01132352). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132352	NCT01132352	A1	A1
2568	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2010): P070704 - Efficiency of Levetiracetam Intravenous in Association With Clonazepam Versus Clonazepam Alone in Prehospital Care of Generalised Tonicoclonic Status Epilepticus - WHO ICTRP (NCT01150331). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01150331	NCT01150331	A2	A2
2569	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2010): 101335-2 - Pharmacokinetics and Safety of IV Levetiracetam (Keppra) in Full Term and Preterm Neonates - WHO ICTRP (NCT01261416). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01261416	NCT01261416	A1	A1
2570	UCB Pharma (2011): 2011-000827-34 N01377 - A Single Site, Open-label, Randomized, Single-dose, Two-way Cross-over Study in Healthy Japanese Subjects to Evaluate the Bioequivalence, Safety & Tolerability of Levetiracetam Administered as an Oral Tablet or Intravenous Infusion - WHO ICTRP (NCT01394224). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01394224	NCT01394224	A1	A1
2571	Stephanie Merhar, MD (2011): 2011-1557 - Safety, Tolerability, and Efficacy of Levetiracetam for Neonatal Seizures - WHO ICTRP (NCT01475656). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01475656	NCT01475656	A1	A1
2572	UCB Pharma (2012): N01362B - A Monocenter, Open-label, Two-way Randomized Cross-over Study to Evaluate the Bioequivalence of Levetiracetam Administered as a 45 Minutes Intravenous Infusion and Same Dosage Levetiracetam Oral Tablet (Part A); and a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study on the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Levetiracetam	NCT01618877	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	45 Minutes Intravenous Infusion During 4 Days of b.i.d. Dosing (Part B), in Chinese Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01618877). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618877			
2573	UCB Pharma (2012): N01362A - A Monocenter, Open-label, Two-way Randomized Cross-over Study to Evaluate the Bioequivalence of Levetiracetam Administered as a 45 Minutes Intravenous Infusion and Same Dosage Levetiracetam Oral Tablet (Part A); and a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Study on the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Levetiracetam 45 Minutes Intravenous Infusion During 4 Days of b.i.d. Dosing (Part B), in Chinese Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01618903). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618903	NCT01618903	A1	A1
2574	UCB Japan Co. Ltd. (2012): EP0038 - A Single-center, Open-label, Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Levetiracetam Administered as Intravenous Infusion in Japanese and Caucasian Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01725009). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01725009	NCT01725009	A1	A1
2575	Seoul National University Hospital (2014): 0620133760 - A Retrospective Study to Evaluate Retention Rate of Topiramate With That of Levetiracetam and Oxcarbazepine in a Long-term Epilepsy Treatment - WHO ICTRP (NCT02098941). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098941	NCT02098941	A5	A5
2576	Yonsei University (2014): 4-2011-0365 - The Effects on Cognitive Function of Levetiracetam (KeppraÂ®) Compared to Carbamazepine (TegretolÂ®, CarmazepineÂ®) as Monotherapy for Children With Partial Seizure; A Multicentric Randomized Controlled Study - WHO ICTRP (NCT02208492). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208492	NCT02208492	A3	A3
2577	UCB Pharma (2005): 2014-004396-23 N01103 - A 19-week, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Safety Study to Evaluate the Cognitive and Neuropsychological Effects of Levetiracetam 20 - 60 mg/kg/Day, Divided in Twice Daily Dosing, as Adjunctive Treatment in Children 4 - 16 Years Old, Inclusive, With Refractory Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00105040). Stand des Eintrags: 09.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00105040	NCT00105040	A1	A1
2578	UCB Pharma (2005): L05/EPI/LG1/FN/01 N01020 - Follow-up Study of L059 (Levetiracetam) in Epileptic	NCT00160615	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Patients With Partial Onset Seizures by Open Label Method - WHO ICTRP (NCT00160615). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00160615			
2579	UCB Pharma SA (2011): SP0978 - A multi-center, open-label, single-arm study to evaluate hormone and lipid levels in male subjects with partial onset seizures after a switch of treatment from carbamazepine as adjunctive treatment to levetiracetam to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam. - WHO ICTRP (2010-022534-84). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022534-84-DE	2010-022534-84	A5	A5
2580	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - Ketogenic diet treatment of epilepsy in infants - WHO ICTRP (2013-002195-40). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002195-40-GB	2013-002195-40	A1	A1
2581	University Hospital, Basel, Switzerland (2007): EKBB 272/27 MNeuro_Keppra_ - Intravenous Levetiracetam as First-line Anticonvulsive Treatment in Patients With Non-convulsive Status Epilepticus - WHO ICTRP (NCT00603135). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603135	NCT00603135	A2	A2
2582	University Hospital, Grenoble (2006): DTCIC 05 24 - Rapid Oral Treatment of Cluster Epileptic Seizures. Efficacy Assessment of Levetiracetam in Cluster Seizures. - WHO ICTRP (NCT00376766). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00376766	NCT00376766	A1	A1
2583	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust (2007): 3384 - The Effect of Levetiracetam (Keppra) on the Treatment of Tremor in Multiple Sclerosis - WHO ICTRP (NCT00430599). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00430599	NCT00430599	A1	A1
2584	Richard H. Haas (2007): NeoLev 1 - Phase I/II Study of IV Levetiracetam as an add-on Drug for Seizures in Term Neonates Assessing Pharmacokinetics, Safety and Efficacy. - WHO ICTRP (NCT00461409). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00461409	NCT00461409	A1	A1
2585	The People's Hospital of Dehong Autonomous Prefecture (2015): PHDehong_NNICU3 - Levetiracetam Treatment of Neonatal Seizures: A Multi-Centre Randomized Blinded Controlled Study of the Efficacy of Oral Levetiracetam as First Line Treatment for Neonatal Seizures in China - WHO ICTRP (NCT02602015). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02602015	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602015			
2586	Karl Landsteiner Institut fÃ¼r klinische Neurologie und Neuropsycholigie (2015): 001 - Perioperative Levetiracetam for seizure prophylaxis in brain tumor patients. Prospective evaluation of side effects and efficacy - LAHENE Study - WHO ICTRP (2015-003916-19). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003916-19-AT	2015-003916-19	A1	A1
2587	Seoul National University Hospital (2016): cykim - The Prospective Trial for Validation of the Role of Levetiracetam as a Sensitizer of Temozolomide in the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Patients - WHO ICTRP (NCT02815410). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815410	NCT02815410	A1	A1
2588	UCB Japan Co. Ltd. (2016): N01361 - An open-label, multicenter, long-term, follow-up study in Japan to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of adjunctive treatment with oral L059 (levetiracetam) in epilepsy subjects with generalized tonic-clonic (GTC) seizures - WHO ICTRP (2016-002879-96-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002879-96-Outside-EU/EEA	2016-002879-96-Outside-EU/	A1	A1
2589	UCB Pharma (2006): N01326 - A Prospective Study Of Pregnancies Exposed to UCB Antiepileptic Drugs to Determine if There is a Potential Increase in the Risk of Major Birth Defects - WHO ICTRP (NCT00345475). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00345475	NCT00345475	A4	A4
2590	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2004): 04-N-0101 040101 - Levetiracetam Treatment of L-dopa Induced Dyskinesias - WHO ICTRP (NCT00076674). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00076674	NCT00076674	A1	A1
2591	Banaras Hindu University (2016): ECR/526/Inst/UP/2014 - Levetiracetam Versus Sodium Valproate in Children With Refractory Generalized Convulsive Status Epilepticus : An Open Randomized Study - WHO ICTRP (NCT02920060). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920060	NCT02920060	A1	A1
2592	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-845 - Prevention of Epileptic Seizures in Acute intraCerebral Haemorrhage - WHO ICTRP (NCT02631759). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631759	NCT02631759	A1	A1
2593	Beijing Pins Medical Co., Ltd (2015): PINS-015 - Prospective Cohort Study on the Efficacy of Vagus Nerve Stimulation for Children and Adolescents With	NCT02603991	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Epilepsy(PVNS-CAE) - WHO ICTRP (NCT02603991). Stand des Eintrags: 02.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603991			
2594	Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A. (2011): ACH-LPT-03(09/10) - A Double-blind, Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam as Adjunctive Therapy, in Partial Seizures Control Associated With Refractory Focal Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01392768). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392768	NCT01392768	A2	E
2595	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-845 - PrÃ©vention des crises Epileptiques Ã la phase AiguÃ« des accidents vasculaires CÃ©rÃ©braux HÃ©morragiques - PEACH - WHO ICTRP (2014-000436-41). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000436-41-FR	2014-000436-41	A8	A8
2596	Chinese PLA General Hospital (6-21): - Intermittent oral levetiracetam preventing the recurrence of febrile seizure with epileptiform discharges under the monitoring of iThermonitor: a multicenter randomized controlled trail - WHO ICTRP (ChiCTR-IPR-15007241). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15007241	ChiCTR-IPR-15007241	A1	A1
2597	The First Affiliated Hospital of PLA General Hospital (0-12): - Anti-epilepsy drugs prophylaxis in cranioplasty for patients with skull defection: A prospective randomized controlled study - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-13003743). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13003743	ChiCTR-TRC-13003743	A1	A1
2598	PLA General Hospital (2-05): - Evaluate the efficacy and safety of Levetiracetam for prophylaxis and treatment of febrile seizure - WHO ICTRP (ChiCTR-OCC-11001874). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCC-11001874	ChiCTR-OCC-11001874	A1	A1
2599	University Medical Center Utrecht (Netherlands) (2013): 2011-005971-18 N/A - Time to Stop (TTS) Trial: a randomised controlled trial to investigate early antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery - WHO ICTRP (ISRCTN88423240). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN88423240	ISRCTN88423240	A1	A1
2600	Thomas Jefferson University (2005): 080-19000-H80001 WBY/LEV01 - A Single-Center, Open-Label Trial Examining the Efficacy and Safety of Levetiracetam for the Prophylactic Treatment of Migraine, With or Without Aura - WHO ICTRP (NCT00203216). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203216	NCT00203216	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2601	UCB Pharma (2006): EUDRACT NUMBER: 2006-000173-29 N01237 - A Multicenter, Open-label, Follow-up Trial Evaluating the Long-term Safety of Levetiracetam, for Patients Suffering From Epilepsy and Coming From the Study N01175 (NCT00175903). - WHO ICTRP (NCT00291655). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291655	NCT00291655	A5	A5
2602	UCB Japan Co. Ltd. (2006): 2014-004334-26 N01222 - A Multicenter, Open, Long-term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of L059 (Levetiracetam) at Individual Optimal Dose Ranging From 500 to 3000 mg/Day in Twice Daily Administration in Subjects From 16 to 65 Years With Epilepsy Suffering From Partial Onset Seizures Whether or Not Secondarily Generalized Who Completed in a Previous Study - WHO ICTRP (NCT00367432). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00367432	NCT00367432	A5	A5
2603	Harvey S. Singer (2006): TSkepclon - Comparison of Keppra and Clonidine in the Treatment of Tics in Children With Tourette Syndrome - WHO ICTRP (NCT00370838). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370838	NCT00370838	A1	A1
2604	UCB Pharma (2007): 2007-000897-21 N01280 - A Multi-center, Double-blind, Historical Control, Randomized Conversion to Monotherapy Study With Keppra XR for Treatment of Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00419094). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419094	NCT00419094	A2	A2
2605	UCB Pharma (2007): 2007-000899-17 N01281 - An Open-label, Long Term Follow-up Study With Keppra XR (Levetiracetam XR) for Treatment of Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00419393). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00419393	NCT00419393	A5	A5
2606	UCB Pharma SA (2007): 2007-003517-13 N01275 - Open-label, Single-arm, Multi-center, Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Levetiracetam Intravenous Infusion in Children (1 Month- 4 Years Old) With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00505934). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00505934	NCT00505934	A1	A1
2607	Emory University (2007): IRB00002266 - IV Keppra in the Emergency Department for Prevention of Early Recurrent Seizures - WHO ICTRP (NCT00510783). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510783	NCT00510783	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2608	Pfizer (2007): A0081157 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Multi-Center Comparative Flexible-Dose Study Of Pregabalin Versus Levetiracetam As Adjunctive Therapy To Reduce Seizure Frequency In Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00537238). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537238	NCT00537238	A3	A3
2609	University of Cincinnati (2008): 06-4-6-7 - Assessment of Seizure Prophylaxis Protocols Using Intravenous Levetiracetam in a Neuroscience Intensive Care Unit - WHO ICTRP (NCT00618436). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00618436	NCT00618436	A2	A2
2610	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 50277 - Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Levetiracetam 750 mg Tablet and KeppraÂ® (Reference) Following a 750 mg Dose in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00849485). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849485	NCT00849485	A1	A1
2611	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 50276 - Randomized, Open-Label, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Levetiracetam 750 mg Tablet and KeppraÂ® (Reference) Following a 750 mg Dose in Healthy Subjects Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00849862). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849862	NCT00849862	A1	A1
2612	Pfizer (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00855738). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
2613	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 20-117-SA - A Single-Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalence Study of Levetiracetam 1000 mg Tablet Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00859430). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859430	NCT00859430	A2	A2
2614	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 20-116-SA - A Single-Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalence Study of Levetiracetam 1000 mg Tablet Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00859521). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00859521	NCT00859521	A2	A2
2615	Boston Medical Center (2009): 1R01AA015923 NIAAA-CIR-AA015923 P60AA013759 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Design Trial of; Levetiracetam, Zonisamide, Topiramate, and Placebo Control for the Treatment of Alcohol Dependent Subjects. - WHO ICTRP (NCT00862563). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff:	NCT00862563	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862563			
2616	UCB BIOSCIENCES, Inc. (2009): 2014-004376-39 N01340 - An Open-Label, Multicenter, Parallel-Group, Two-Arm Study Comparing the Pharmacokinetics of Keppra XR in Children (Aged 12 - 16 Years Old) With Epilepsy and in Adults (Aged 18 - 55 Years Old) With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00961441). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00961441	NCT00961441	A1	A1
2617	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2009): NIAAA_DTRR-2009-LITTEN-02 - A Phase 2, Double Blind, Placebo Controlled Trial to Assess the Efficacy Of Levetiracetam Extended Release in Very Heavy Drinkers - WHO ICTRP (NCT00970814). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00970814	NCT00970814	A1	A1
2618	UCB Japan Co. Ltd. (2010): 2014-004335-39 N01223 - An Open Label, Single-Arm, Multi-Center Study on the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Levetiracetam in Pediatric Patients (4 to 16 Years) With Partial Seizures Despite Treatment With 1 or 2 Anti-Epileptic Drugs - WHO ICTRP (NCT01063764). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01063764	NCT01063764	A5	A5
2619	University of California, San Francisco (2008): H1815-29512-02 W81XWH-05-1-0215 - Placebo-Controlled Crossover Trial of Levetiracetam on Ethanol Intake - WHO ICTRP (NCT01168687). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01168687	NCT01168687	A1	A1
2620	UCB Pharma (2010): 2009-017333-21 N01357 - Observational Sentinel Sites Study in Infants Younger Than 12 Months Who Are Prescribed Treatment With KeppraÂ® (Levetiracetam) Oral Solution in Usual Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT01210690). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01210690	NCT01210690	A1	A1
2621	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2010): 101335 - Pharmacokinetics and Safety of 50 mg/kg IV Levetiracetam (Keppra) in Full Term and Preterm Neonates - WHO ICTRP (NCT01239212). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01239212	NCT01239212	A1	A1
2622	UCB Japan Co. Ltd. (2011): 2014-004382-25 N01363 - An Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With Levetiracetam in Japanese Patients (=4 to - WHO ICTRP (NCT01292837). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01292837	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292837			
2623	Drexel University College of Medicine (2011): KEPPRA WIRB # 20061543 - A Prospective, Phase 4, Open-Label, Twelve-Week Study to Examine the Cognitive Impact and Tolerability of Levetiracetam (Keppra) in Elderly Patients With Seizures of Partial Onset - WHO ICTRP (NCT01318408). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318408	NCT01318408	A5	A5
2624	UCB Japan Co. Ltd. (2011): N01378 - An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Adjunctive Treatment With Intravenous Levetiracetam (L059 IV) in Epilepsy Patients Aged = 16 Years With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01407523). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01407523	NCT01407523	A2	A2
2625	Pavel Klein (2011): NS45656 - Pilot: Levetiracetam to Prevent Post-Traumatic Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01463033). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463033	NCT01463033	A1	A1
2626	UCB Pharma (2011): N01373 - Single-Dose Pharmacokinetics of Orally Administered Levetiracetam (LEV) in Japanese Subjects With Normal Renal Function and Various Degrees of Renal Impairment Using a Dosing Regimen Adjusted to Renal Function (250 mg or 500 mg) - WHO ICTRP (NCT01491113). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491113	NCT01491113	A4	A4
2627	Korea UCB Co., Ltd. (2011): 2014-002713-32 N01367 - A Multi-Center, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long Term Effectiveness of Levetiracetam as Monotherapy in Comparison With Oxcarbazepine in Subjects With Newly or Recently Diagnosed Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01498822). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01498822	NCT01498822	A1	A1
2628	UCB Japan Co. Ltd. (2012): 2014-004377-16 N01375 - An Open-label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam Used as Monotherapy in Newly or Recently Diagnosed Epilepsy Patients Aged Older Than or Equal to 16 Years With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT01506882). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01506882	NCT01506882	A1	A1
2629	University of Rochester (2012): 1R01NS074409-01A1 LVT1R01NS074409 - A Dose-Escalation, Safety And Feasibility Study Of Enteral Levetiracetam For Seizure Control In Pediatric Cerebral Malaria - WHO ICTRP (NCT01660672). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff:	NCT01660672	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660672			
2630	Indiana University (2013): GCBS-0001 - Seizure Prophylaxis in Aneurysm Repair - WHO ICTRP (NCT01974700). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974700	NCT01974700	A1	A1
2631	University of Rochester (2013): 7R01NS074409-02 R01NS074409 - A Safety and Feasibility Study of Enteral Levetiracetam vs. Phenobarbital for Seizure Control in Pediatric Cerebral Malaria - WHO ICTRP (NCT01982812). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01982812	NCT01982812	A1	A1
2632	UCB Pharma (2005): N157 - A Multi-Center, Open-Label, Long-Term, Follow-Up Study Of The Safety And Efficacy Of Levetiracetam (Ucb L059) In Children With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00150709). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150709	NCT00150709	A1	A1
2633	Boston University (2006): H-23008 - The Effects of Levetiracetam on Alcohol Dependent Subjects - WHO ICTRP (NCT00325182). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00325182	NCT00325182	A1	A1
2634	Yale University (2007): UBC,Inc VA HSS GG 0004 Yale-0508000534 - Levetiracetam (Keppra) Tolerability and Efficacy in Cocaine Abusing Methadone-maintained Patients. - WHO ICTRP (NCT00593125). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00593125	NCT00593125	A1	A1
2635	Sandoz (2009): AA15241 - Comparative, Randomized, Single-Dose, 2-way Crossover Bioavailability Study of Sandoz Inc. and UCB Pharma, Inc (Keppra) 750 mg Levetiracetam Tablets In Healthy Adults Volunteers Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00946751). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00946751	NCT00946751	A1	A1
2636	Johns Hopkins University (2010): NA_00030573 RC2AG036419 - Bridging Cognitive Aging in Rodents to Man Using fMRI in Amnestic MCI - WHO ICTRP (NCT01044758). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01044758	NCT01044758	A1	A1
2637	UCB Japan Co. Ltd. (2010): 2014-004401-32 N01159 - A Double-blind, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Treatment With Oral Levetiracetam, in Epilepsy Patients Aged =16 Years, With Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures - WHO ICTRP (NCT01228747). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01228747	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01228747			
2638	UCB Korea Co., Ltd. (2010): N01353 - A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center, Comparative, Phase IV Trial of Levetiracetam (LEV) Versus Topiramate (TPM) as Adjunctive Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01229735). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01229735	NCT01229735	A3	A3
2639	Brigham and Women's Hospital (2011): 2010-P-001630 - Open Label Trial of Add on Lacosamide Versus High Dose Monotherapy in Patients With a Seizure Disorder - WHO ICTRP (NCT01345058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01345058	NCT01345058	A3	A3
2640	UCB Pharma (2011): N01361 - An Open-label, Multicenter, Long-term, Follow-up Study in Japan to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Adjunctive Treatment With Oral L059 (Levetiracetam) in Epilepsy Subjects With Generalized Tonic-clonic (GTC) Seizures - WHO ICTRP (NCT01398956). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01398956	NCT01398956	A1	A1
2641	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2011): MT2011-15 - T-Cell Depleted Double UCB With Post Transplant IL-2 for Refractory Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT01464359). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464359	NCT01464359	A1	A1
2642	UCB Pharma (2011): 2011-002461-37 SP0980 - Open-label, Single Arm, Study Evaluating Tolerability and Efficacy of Lacosamide When Added to Levetiracetam With Withdrawal of Concomitant Sodium Channel Blocking Antiepileptic Drug in Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01484977). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01484977	NCT01484977	A5	A5
2643	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2012): R01NS065840-01 - Imaging the Effect of Centrotemporal Spikes and Seizures on Language in Children - WHO ICTRP (NCT01521130). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01521130	NCT01521130	A1	A1
2644	Emory University (2013): IRB00066541 PCORI 527 - Cognitive AED Outcomes in Pediatric Localization Related Epilepsy (COPE) - WHO ICTRP (NCT01891890). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891890	NCT01891890	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2645	Vanderbilt University Medical Center (2013): SPLASH-P1 - Pilot Study of Seizure Prophylaxis With Levetiracetam in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (NCT01935908). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01935908	NCT01935908	A1	A1
2646	UCB Pharma SA (2013): N01364 - An Open-label, Randomized, Parallel-group, Active-controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Levetiracetam to Carbamazepine Used as Monotherapy in Subjects Newly or Recently Diagnosed as Epilepsy and Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01954121). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01954121	NCT01954121	A1	A1
2647	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2014): 14-N-0152 140152 - Efficacy of Levetiracetam in Oromandibular and Cranial Dystonia: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Cross-Over Study - WHO ICTRP (NCT02199509). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199509	NCT02199509	A1	A1
2648	Elpen Pharmaceutical Co. Inc. (2015): 2015-LVT-EL-54 - The Diagnosis and Management of Patients With Epilepsy: Nationwide, Multicenter Study of Recordings for the Diagnosis and Management of Patients With Epilepsy and Treatment With Levetiracetam in Daily Clinical Practice in Greece - WHO ICTRP (NCT02356731). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356731	NCT02356731	A5	A5
2649	UCB Pharma (2015): EP0074 - A Single-center, Open-label Positron Emission Tomography Study to Evaluate the Time-course of Displacement of [11C]UCB-J by Brivaracetam and Levetiracetam in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02602860). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02602860	NCT02602860	A1	A1
2650	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2014): MAES-003 - Evaluation of Efficacy and Safety of Levetiracetam, Lacosamide and Ketamine as Adjunctive Treatment of Refractory Status Epilepticus - WHO ICTRP (NCT02726867). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726867	NCT02726867	A1	A1
2651	Cairo University (2017): YSShaheen - Efficacy of Levetiracetam in Control of Neonatal Seizures - WHO ICTRP (NCT03107507). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03107507	NCT03107507	A1	A1
2652	Thomas Jefferson University (2008): 1K23NS058669 K23NS058669 - The Effects of Antiepileptic Drugs on Serum Lipids and Inflammation in Patients With	NCT00774306	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (NCT00774306). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00774306			
2653	Yale University (2007): 0707002832 5R01DA017782-04 NIDA-5R01DA017782-04 VA-gg0006 Yale-0508000534 - Levetiracetam (Keppra) Treatment for Cocaine Dependence in Methadone-Maintained Patients - WHO ICTRP (NCT00577005). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00577005	NCT00577005	A1	A1
2654	Roxane Laboratories (2009): LEVE-T1000-PVFS-1 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Levetiracetam 1g Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00826722). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00826722	NCT00826722	A2	A2
2655	Roxane Laboratories (2009): LEVE-T750-PVFD-1 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Levetiracetam 750 mg Tablets Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00826787). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00826787	NCT00826787	A2	A2
2656	Roxane Laboratories (2009): LEVE-T750-PVFS-1 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Levetiracetam 750 mg Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00826865). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00826865	NCT00826865	A2	A2
2657	Roxane Laboratories (2009): LEVE-T1000-PVFD-1 - A Single Dose, 2-Period, 2-Treatment, 2-Way Crossover Bioequivalency Study of Levetiracetam 1g Tablets Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00827320). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00827320	NCT00827320	A2	A2
2658	Washington University School of Medicine (2010): 09-1717 - Comparison of Short Duration Levetiracetam to Extended Course Levetiracetam for Seizure Prophylaxis Following Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (NCT01137110). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137110	NCT01137110	A1	A1
2659	Vice-chancellor for Research the Technology, Hamadan University of Medical Sciences (9-18): - Comparison of the effect of sodium valproate, levetiracetam, and lamotrigine on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201509079014N79). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509079014N79	IRCT201509079014N79	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2660	Deputy of Research,Tehran University of Medical Sciences (5-18): - Comparing efficacy and tolerability of lamotrigine and levetiracetam in elderly patient with diagnosed epilespy - WHO ICTRP (IRCT2013021211560N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013021211560N3	IRCT2013021211560N3	A3	A3
2661	Ahvaz University of Medical Siences (3-12): - Comparison of efficacy of Levetiracetam with Sodium Valproate in the treatment of Chronic Migraine Headache in patients referred to Ahvaz Golestan Hospital - WHO ICTRP (IRCT2015022812781N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015022812781N2	IRCT2015022812781N2	A1	A1
2662	Vice chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences (1-03): - Effectiveness and ineffectiveness of Prophylactic of Levetiracetam on migraine in 4-14 Years Old Children - WHO ICTRP (IRCT2015101714333N44). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015101714333N44	IRCT2015101714333N44	A1	A1
2663	Vice chancellor for research, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (2-15): - The comparison of effect of levetiracetam and sodium valproate on seizure attacks frequency of 8-30 year old patients with juvenile myoclonic epilepsy - WHO ICTRP (IRCT2013112715567N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013112715567N1	IRCT2013112715567N1	A1	A1
2664	Vice-chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services (8-26): - Study of levetiracetam effect in reduction of seizure frecuency in neonats with seizure - WHO ICTRP (IRCT2014070318334N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014070318334N1	IRCT2014070318334N1	A1	A1
2665	Deputy for research affairs of Shahrekord University of Medical Scince (9-26): - Effect of Levetiracetam mono therapy in comparison with Sodium Valproate on juvenile myoclonic epilepsy - WHO ICTRP (IRCT2014083018973N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014083018973N1	IRCT2014083018973N1	A1	A1
2666	Mashhad University of Medical Sciences (1-12): - levetiracetam versus carbamazepine monotherapy in the treatment of focal epilepsy of children - WHO ICTRP (IRCT2015030821355N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015030821355N1	IRCT2015030821355N1	A1	A1
2667	Vice chancellor for research of Isfahan University of medical sciences (2-26): - Clinical trial on comparison of levetiracetam monotherapy and sodium valproate monotherapy on quality of life and seizure control in	IRCT2015052022340N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	patients with brain tumor-related epilepsy - WHO ICTRP (IRCT2015052022340N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015052022340N1			
2668	Isfahanl Univercity Of Medical Science (2-06): - Evaluation of effect of vitamin E on the seizure frequency and EEG findings and biochemical parameters of interactive epileptic patients treating with carbamazpin,sodium valproate and levetiracetam - WHO ICTRP (IRCT2015121925595N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015121925595N1	IRCT2015121925595N1	A4	A4
2669	Medical Education Center of Hazrat Fatemeh Masoumeh (7-01): - Evaluation of Success rate oral levetiracetam as add-on routin medication in neonat resistant seizures - WHO ICTRP (IRCT2016051527896N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016051527896N1	IRCT2016051527896N1	A1	A1
2670	Vice chancellor for Research, Ardabil University of Medical Sciences (2-03): - Comparison effectiveness of Levetiracetam and Sodium Valproate in prevention of Migraine without aura - WHO ICTRP (IRCT20171011036717N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171011036717N1	IRCT20171011036717N1	A1	A1
2671	Tehran University of Medical Sciences (2-19): - Comparison of Effectiveness of Levetiracetam With Phenytoin in Postcraniotomy Seizure in the Patients with Supratentorial Brain Tumors:RCT-Single Blind - WHO ICTRP (IRCT20150419021837N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150419021837N1	IRCT20150419021837N1	A1	A1
2672	Beth Israel Deaconess Medical Center (2012): 2011P000303 - Seizure-like Hippocampal Activity in Alzheimer's Disease Neurodegeneration - WHO ICTRP (NCT01554683). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01554683	NCT01554683	A1	A1
2673	First Affiliated Hospita, College of Medicine, Zhejiang University (2-27): - Bioequivalence study of Levetiracetam Tablets in Healthy Chinese Volunteers - WHO ICTRP (ChiCTR1800015004). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015004	ChiCTR1800015004	A1	A1
2674	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
2675	Hamedan University of Medical Sciences (2-18): - Comparison of the levetiracetam, sodium valproate and propranolol effect in preventing migraine headaches in	IRCT20160802029171N3	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	children with migraine - WHO ICTRP (IRCT20160802029171N3). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160802029171N3			
2676	Sari University of Medical Sciences (3-22): - Clinical trial of comparison of the effects of propranolol and levetiracetam to prevent migraine attacks in 5-15 year-old children - WHO ICTRP (IRCT20090412001808N5). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090412001808N5	IRCT20090412001808N5	A1	A1
2677	Birjand University of Medical Sciences (2-20): - Comparison of the effects of levetiracetam, sodium valproate, and nortriptyline on migraine headaches control in migraine patients - WHO ICTRP (IRCT20140519017756N39). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140519017756N39	IRCT20140519017756N39	A1	A1
2678	University of Oxford (2018): - An investigation of Levetiracetam in Alzheimerâ€™s Disease (ILiAD): a proof of concept study - The ILiAD Study - WHO ICTRP (2016-003109-32). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003109-32-GB	2016-003109-32	A1	A1
2679	Esfahan University of Medical Sciences (5-01): - A comparative study on the efficacy of levetiracetam and amitriptyline in childhood migraine; An open-label randomized controlled trial - WHO ICTRP (IRCT20171212037850N1). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171212037850N1	IRCT20171212037850N1	A1	A1
2680	University of South Florida (2007): 5 - Keppra IV for the Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT00584025). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00584025	NCT00584025	A1	A1
2681	Leiden University Medical Center (2017): 77353 - Seizure Treatment IN Glioma (STING): Comparing a Treatment Strategy With Levetiracetam Versus Treatment With Valproic Acid in Glioma Patients With a First Seizure - WHO ICTRP (NCT03048084). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048084	NCT03048084	A1	A1
2682	Medical University of South Carolina (2008): K17644 - A Pilot Study Examining the Efficacy of Keppra in Acute Alcohol Related Seizure Control in the Emergency Department Setting - WHO ICTRP (NCT00627133). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00627133	NCT00627133	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2683	University Hospital, Tours (2014): 2014-000791-26 - Levetiracetam Efficacy and Safety as First-line Treatment of Neonatal Seizures Occuring in Hypoxic-ischemic Encephalopathy Context - WHO ICTRP (NCT02229123). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02229123	NCT02229123	A1	A1
2684	The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College (Department of Pediatrics) (7-05): - Short-course prevention of febrile seizures in children: A Prospective, Multi-Center, and Real-World study - WHO ICTRP (ChiCTR1800016975). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016975	ChiCTR1800016975	A1	A1
2685	Kermanshah University of Medical Sciences (8-05): - A Comparison Evaluation of the Efficiency of Levetiracetam and intravenous phenobarbital for Treatment of Acute Neonatal Seizures - WHO ICTRP (IRCT20140703018334N2). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140703018334N2	IRCT20140703018334N2	A2	A2
2686	Yazd University of Medical Sciences (9-22): - Clinical trial of evaluation of effectiveness and clinical side effects of levetiracetam and topiramate in control of seizures of oral prednisolone refractory infantile spasms - WHO ICTRP (IRCT20091027002639N21). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091027002639N21	IRCT20091027002639N21	A1	A1
2687	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - WHO ICTRP (NCT02707965). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
2688	Children Hospital and institute of Child Health (9-26): - Comparison of clinical efficacy and safety of injectable Levetiracetam versus Phenytoin as second line drug in the management of generalized convulsive status epilepticus in children: An open label randomized control trial - WHO ICTRP (IRCT20170614034526N2). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170614034526N2	IRCT20170614034526N2	A1	A1
2689	University of South Florida (2008): UCB Pharma- Keppra - Prospective Double Blind Evaluation of Levetiracetam (Keppra) for the Treatment of Cervical Dystonia - WHO ICTRP (NCT00760318). Stand des Eintrags: 03.12.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760318	NCT00760318	A1	A1
2690	Hamedan University of Medical Sciences (0-22): - Effect of levetiracetam and sodium valproate versus sodium valproate alone on epileptiform discharges in electroencephalogram in	IRCT201202150090 14N246	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	interictal phase in children with epilepsy: a randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N246). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N246			
2691	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2007): J0676 NA_00002479 P01CA015396 P30CA006973 - A Phase II Trial of Non-Myeloablative Conditioning and Transplantation of Partially HLA-Mismatched and HLA-Matched Bone Marrow for Patients With Sickle Cell Anemia and Other Hemoglobinopathies - WHO ICTRP (NCT00489281). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00489281	NCT00489281	A1	A1
2692	Vice chancellor for research, Tehran university of medical sciense (7-17): - Comparison of the effectiveness of levetiracetam and placebo in improving migraine frequency and duration in children aged 4-17 years old. - WHO ICTRP (IRCT2017021632603N1). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170217021632603N1	IRCT2017021632603N1	A1	A1
2693	Babol University of Medical Sciences (2-16): - Comparison of the effect of two drugs Levetiracetam and Na-valproate in the treatment of generalized tonic clonic seizures in children aged 5-13 years old admitted to Amirkola Hospital - WHO ICTRP (IRCT20190108042287N1). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190108042287N1	IRCT20190108042287N1	A1	A1
2694	Tehran University of Medical Sciences (3-15): - Levetiracetam as adjuvant therapy in acute mania : a double blind controlled trial - WHO ICTRP (IRCT20090117001556N117). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090117001556N117	IRCT20090117001556N117	A1	A1
2695	Yamanashi Univiersity (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006186). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006186	JPRN-UMIN000006186	A1	A1
2696	Graduates School of Biomedical Sciences, Department of Neurosurgery, Hiroshima University (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006703). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006703	JPRN-UMIN000006703	A1	A1
2697	RIKEN (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006795). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006795	JPRN-UMIN000006795	A3	A3
2698	Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000009984). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	JPRN-UMIN000009984	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009984			
2699	Department of Emergency and Critical Care Medicine, Wakayama Medical University (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010552). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010552	JPRN-UMIN000010552	A1	A1
2700	Department of Neurosurgery, Tohoku Graduate School of Medicine (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000013507). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013507	JPRN-UMIN000013507	A1	A1
2701	Division of Neurological Surgery, Chiba Cancer Center (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000013971). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013971	JPRN-UMIN000013971	A1	A1
2702	Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital (2017): - Pharmacokinetics and effectiveness of intravenous Levetiracetam administration for patients with status epilepticus - Pharmacokinetics of Levetiracetam - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000028397). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028397	JPRN-UMIN000028397	A2	A2
2703	Department of Neurosurgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000029585). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029585	JPRN-UMIN000029585	A1	A1
2704	Yamanashi Rehabilitation Hospital (2018): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000033761). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033761	JPRN-UMIN000033761	A1	A1
2705	New York State Psychiatric Institute (2005): 4773 - Pilot Trial of Levetiracetam in the Treatment of Alcohol Dependence With Comorbid Anxiety - WHO ICTRP (NCT00141115). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141115	NCT00141115	A1	A1
2706	University of Mainz Medical Faculty (Germany) (2006): 2005-003324-19 N/A NCT00438451 - A multicentre, double-blind, randomised, phase IV clinical trial comparing the safety, tolerability and efficacy of levetiracetam versus lamotrigine and carbamazepine in the oral antiepileptic therapy of newly diagnosed elderly patients with focal epilepsy - WHO ICTRP (ISRCTN94839639). Stand des Eintrags: 05.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN94839639	ISRCTN94839639	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2707	Children's Hospital of Fudan University (2015): CHFudanU_NNICU3 - Levetiracetam Treatment of Neonatal Seizures: A Multi-Centre Randomized Blinded Controlled Study of the Efficacy of Oral Levetiracetam as First Line Treatment for Neonatal Seizures in China - WHO ICTRP (NCT02550028). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02550028	NCT02550028	A1	A1
2708	University of Liverpool (UK) and Alder Hey Children's NHS Foundation Trust (2014): 2014-002188-13 HTA 12/127/134 - Emergency treatment with Levetiracetam or Phenytoin in Status Epilepticus in children (EcLiPSE) â€“ an open-label randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN22567894). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22567894	ISRCTN22567894	A1	A1
2709	Zagazig University (2019): ZU-IRB#4731\ 24-1-2018 - Effect of Valproate Versus Levetiracetam Monotherapy on Reproductive Functions in Newly Diagnosed Epileptic Males - WHO ICTRP (NCT03953781). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03953781	NCT03953781	A1	A1
2710	UCB Biopharma S.P.R.L. (2018): 2018-001941-16 UP0070 - A Multicenter, Open-label, Parallel-group Study in Study Participants With Epilepsy, to Evaluate the Effect of Oxcarbazepine on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Padsevonil - WHO ICTRP (NCT03695094). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03695094	NCT03695094	A3	A3
2711	Walter Reed National Military Medical Center (2019): 06272019 - Levetiracetam for Alzheimer's Disease Neuropsychiatric Symptoms Related to Epilepsy Trial (LAPSE) - A Phase II Exploratory Study - WHO ICTRP (NCT04004702). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004702	NCT04004702	A1	A1
2712	Melbourne Health (2017): Nil known - Perampanel for the control of glioma associated seizures â€“ efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12617000078358). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358	ACTRN12617000078358	A1	A1
2713	Richard H. Haas (2012): 1R01FD004147-01A1 NoGA - R01 FD004147-01A1 Haas - Efficacy of Intravenous Levetiracetam in Neonatal Seizures: A Phase 2 Randomized Blinded Controlled Study of the Efficacy of Intravenous Levetiracetam (LEV) as First Line Treatment for Neonatal Seizures - WHO ICTRP (NCT01720667). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01720667	NCT01720667	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2714	Loyola University (2017): 209136 - Does Short-Term Anti-Seizure Prophylaxis After Traumatic Brain Injury Decrease Seizure Rates? - WHO ICTRP (NCT03054285). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054285	NCT03054285	A1	A1
2715	Esfahan University of Medical Sciences (5-27): - The Comparison of Levetiracetam and Piracetam efficacy on severe Breath Holding Spells; A Randomized Controlled clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20190208042654N1). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190208042654N1	IRCT20190208042654N1	A1	A1
2716	Ghoum University of Medical Sciences (5-31): - Comparison of intravenous levetiracetam and phenobarbital for management of neonatal seizures - WHO ICTRP (IRCT20190526043717N1). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190526043717N1	IRCT20190526043717N1	A2	A2
2717	Shahre-kord University of Medical Sciences (7-02): - Comparison of the effect of sodium valproate and Levetiracetam on the prevention of migraine headaches - WHO ICTRP (IRCT20171030037093N14). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171030037093N14	IRCT20171030037093N14	A1	A1
2718	Butler Hospital (2005): 0410-001 - Open-Label Study of Levetiracetam in Body Dysmorphic Disorder - WHO ICTRP (NCT00265109). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00265109	NCT00265109	A1	A1
2719	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2012): 2011OC139 MT2011-20C - Busulfan and Cyclophosphamide Followed By Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation In Patients With Hematological Malignancies - WHO ICTRP (NCT01685411). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685411	NCT01685411	A1	A1
2720	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - WHO ICTRP (NCT03689114). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
2721	Hamedan University of Medical Sciences (9-13): - Effect of levetiracetam versus placebo on the clinical signs of in bipolar patients in the manic episode: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N293). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N293	IRCT20120215009014N293	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2722	Mahidol University (2019): 2018/PY119 - Efficacy and Safety of Generic Substitution of Original Levetiracetam in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT04132063). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04132063	NCT04132063	A3	A3
2723	King George's Medical University (2019): 76 ECM II-B-Thesis/P19 Nil known - Assessment of clinico-radiological outcome in disseminated cysticercosis after albendazole therapy - a prospective evaluation - WHO ICTRP (ISRCTN11630542). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11630542	ISRCTN11630542	A1	A1
2724	UCB Pharma SA (2012): N01395 - An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Reduction in Nonpsychotic Behavioral Side Effects in Subjects with Epilepsy Switching from Levetiracetam to Brivaracetam due to Nonpsychotic Behavioral Side Effects - WHO ICTRP (2011-005177-23). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005177-23-GB	2011-005177-23	A4	A4
2725	Lady Hardinge Medical College (2019): LEVEMAD - Modified Atkins Diet Versus Levetiracetam for Refractory Epilepsy in Children: A Randomized Open-Label Study - WHO ICTRP (NCT04172311). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04172311	NCT04172311	A1	A1
2726	Newcastle-upon-Tyne Hospitals NHS Trust (2005): : NUTH-2005-03384 - - WHO ICTRP (2005-003903-35). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003903-35-GB	2005-003903-35	A1	A1
2727	University of Colorado, Denver (2015): 13-1495 UL1TR001082 - Effects of Low-dose Levetiracetam on Clinical Symptoms, Cognition and Hippocampal Hyperactivity in Patients With Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT02647437). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647437	NCT02647437	A1	A1
2728	Tanta University (2019): TUjune2018 - Levetiracetam Versus Phenytoin in Management of Pediatric Status Epilepticus: a Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04176887). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176887	NCT04176887	A1	A1
2729	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (2007): CARISEPY3007- Amendment INT-2/GBR-1 - 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) - WHO ICTRP (2007-002929-78). Stand des Eintrags: 01.12.2019.	2007-002929-78	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002929-78-GB			
2730	Kessler Foundation (2005): AMBarrett1 none applicable - Levetiracetam (Keppra) to Improve Chronic Aphasia in Post-stroke Patients. - WHO ICTRP (NCT00227461). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00227461	NCT00227461	A1	A1
2731	The First Hospital of Shanxi Medical University (2-29): - Effect of pregabalin monotherapy on sleep in adult patients with focal epilepsy - WHO ICTRP (ChiCTR1900028636). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028636	ChiCTR1900028636	A2	A2
2732	Sari University of Medical Sciences (2-28): - Investigation of pyridoxine effect on behavioral adverse events of levetiracetam in adult patients with idiopathic generalized tonic-clonic epilepsy; A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20180406039205N1). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180406039205N1	IRCT20180406039205N1	A1	A1
2733	Esfahan University of Medical Sciences (1-07): - A comparative study on the efficacy of Levetiracetam and Carbamazepine in the treatment of Rolandic seizures in children referred to the pediatric neurology clinics of Imam Hossein hospital- Isfahan University of Medical Sciences in 2019; An open-label randomized controlled trial - WHO ICTRP (IRCT20190208042654N3). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190208042654N3	IRCT20190208042654N3	A1	A1
2734	Associate Prof. Terence O'Brien and RMH Neurosciences Foundation (2006): - Neuropsychiatric, Neurocognitive And Quality Of Life Outcomes In Patients With Epilepsy Treated With Levetiracetam (Keppra) Verses Older AEDs As First Substitution Monotherapy. - WHO ICTRP (ACTRN12606000102572). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000102572	ACTRN12606000102572	A2	A2
2735	Professor Mark Cook (2007): - Intravenous levetiracetam compared with intravenous phenytoin: an observational study to monitor side effect profile, efficacy by number of seizures, and tolerability in an inpatient population. - WHO ICTRP (ACTRN12607000182493). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000182493	ACTRN12607000182493	A2	A2
2736	Prof. David C. Reutens (2008): - Intravenous Levetiracetam in the Acute Management of Seizures in Epilepsy - WHO ICTRP (ACTRN12608000293369). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000293369	ACTRN12608000293369	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2737	Starship Children's Hospital (2015): Nil - Does intravenous (IV) levetiracetam or IV phenytoin terminate seizures better when used as a second line treatment for the emergency management of convulsive status epilepticus (CSE) in children. - WHO ICTRP (ACTRN12615000129583). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000129583	ACTRN12615000129583	A1	A1
2738	EpiNEt Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 2: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus sodium valproate in people with previously untreated epilepsy who have generalised seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000556549). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000556549	ACTRN12615000556549	A1	A1
2739	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 4: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine versus sodium valproate in people with previously untreated epilepsy who have unclassified seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000640505). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000640505	ACTRN12615000640505	A1	A1
2740	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 3: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine in people with previously untreated epilepsy who have generalised seizures, and for whom sodium valporate is not deemed an acceptable anti-epileptic drug. - WHO ICTRP (ACTRN12615000639527). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000639527	ACTRN12615000639527	A1	A1
2741	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 5: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine in people with previously untreated epilepsy who have unclassified seizures, and for whom sodium valporate is not deemed an acceptable anti-epileptic drug. - WHO ICTRP (ACTRN12615000641594). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000641594	ACTRN12615000641594	A1	A1
2742	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 1: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine versus carbamazepine in people with previously untreated epilepsy who have focal seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000643572). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000643572	ACTRN12615000643572	A1	A1
2743	The Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (3-01): - Epilepsy Long-term Follow Up Registry Study - WHO ICTRP (ChiCTR-	ChiCTR-OCH-14004616	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	OCH-14004616). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004616			
2744	University of Colorado, Denver (2016): 15-1823 - Effects of Augmented Renal Clearance on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Levetiracetam in Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (NCT02866877). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02866877	NCT02866877	A1	A1
2745	Postgraduate Institute of Dental Sciences Rohtak (2020): Swati perio - Assessment of Bone Mineral Density and Periodontal Status in Patients With Epilepsy on Mono- and Combination Therapy of Antiepileptic Drug: A Cross-sectional Study. - WHO ICTRP (NCT04262999). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262999	NCT04262999	A4	A4
2746	Sari University of Medical Sciences (1-24): - Clinical trial of comparison of intravenous Levetiracetam and phenobarbital for first line treatment of acute neonatal seizures - WHO ICTRP (IRCT20090412001808N7). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090412001808N7	IRCT20090412001808N7	A2	A2
2747	Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University (2-21): - A single prospective randomized controlled clinical trial of antiepileptic drug regimen for glioma patients with non-preoperative epilepsy - WHO ICTRP (ChiCTR2000030052). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030052	ChiCTR2000030052	A1	A1
2748	University of Virginia (2013): 119756 18078 U01NS088034 - A Multicenter, Randomized, Blinded, Comparative Effectiveness Study of Fosphenytoin, Valproic Acid, or Levetiracetam in the Emergency Department Treatment of Patients With Benzodiazepine-refractory Status Epilepticus. - WHO ICTRP (NCT01960075). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960075	NCT01960075	A1	A1
2749	Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University (2-25): - A single prospective randomized controlled clinical trial for antiepileptic drug regimen in the treatment of patients with glioma-related epilepsy - WHO ICTRP (ChiCTR2000030228). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030228	ChiCTR2000030228	A1	A1
2750	Imperial College London (2005): - Efficacy of Levetiracetam in Pendular Nystagmus: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial with crossover - Levetiracetam in Pendular Nystagmus - WHO ICTRP (2004-000798-71). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2004-000798-71	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000798-71-GB			
2751	Inoue Yoshiaki (2019): - LevetIracetam vs. Fosphenytoine for status epilepticus: multi-center randomised non-blinded control trial - IENE ECT with LIFE - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031190160). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190160	JPRN-jRCTs031190160	A1	A1
2752	University of Oxford (2018): 2016-003109-32 IRAS 203849 - An Investigation of Levetiracetam in Alzheimer's Disease (ILiAD): a Proof of Concept Study - WHO ICTRP (NCT03489044). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03489044	NCT03489044	A1	A1
2753	The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, China National Nuclear Corporation 416 Hospital (4-04): - The effects of selective dorsal root rhizotomy in children with spastic cerebral palsy - WHO ICTRP (ChiCTR2000031542). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031542	ChiCTR2000031542	A1	A1
2754	Yale University (2007): 0508000506 - Levetiracetam in the Management of Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00566150). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00566150	NCT00566150	A1	A1
2755	West China Hospital, Sichuan University (4-19): - Study for the detection of antiepileptic drug concentrations in plasma, saliva and hair of epileptic patients - WHO ICTRP (ChiCTR2000032089). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032089	ChiCTR2000032089	A4	A4
2756	Hamedan University of Medical Sciences (4-04): - Effect of levetiracetam monotherapy versus sodium valproate on treatment of children with generalized or focal epilepsy: a randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N351). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N351	IRCT20120215009014N351	A1	A1
2757	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (2009): http://www.clinicaltrials.gov identifier NCT00563459 - 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 - WHO ICTRP (ACTRN12609000600246). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000600246	ACTRN12609000600246	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2758	Peking University First Hospital (4-26): - Human bioequivalence test of levetiracetam injection - WHO ICTRP (ChiCTR2000032328). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032328	ChiCTR2000032328	A4	A4
2759	King's College London (2019): 2018-003893-29 40487 - Randomised factorial design controlled trial comparing carbamazepine, levetiracetam or active monitoring combined with or without sleep behaviour intervention in treatment naive children with rolandic epilepsy - WHO ICTRP (ISRCTN12839803). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12839803	ISRCTN12839803	A1	A1
2760	Common Services Agency (2019): 2018-001312-30 HTA 16/31/136 Nil known - Does giving an anti-epileptic drug before surgery help prevent seizures in patients with glioma (a type of brain tumour) who have not previously had a seizure? - WHO ICTRP (ISRCTN70051203). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN70051203	ISRCTN70051203	A1	A1
2761	Mashhad University of Medical Sciences (4-06): - Evaluation of efficacy of levetiracetam on cognitive symptoms in schizophrenic patients - WHO ICTRP (IRCT20101130005280N32). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20101130005280N32	IRCT20101130005280N32	A1	A1
2762	Cobel Darou Pharmaceutical Company (4-12): - In- Vivo Bioequivalence study of Levetiracetam tablet 1000mg Cobel Darou (LEVEBEL 1000mg) with brand drugs (KEPPRA 1000mg UCB Pharma, Belgium) in Iranian healthy volunteers - WHO ICTRP (IRCT20200105046010N1). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200105046010N1	IRCT20200105046010N1	A1	A1
2763	Vanderbilt University Medical Center (2020): VEPP_200218 - Pharmacologic Modulation of Hippocampal Activity in Psychosis - WHO ICTRP (NCT04277936). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04277936	NCT04277936	A1	A1
2764	Beijing Neurosurgical Institute (2020): KY 2019-038-03 - Connectivity Alterations of Brain Network in LGG Patients After Levetiracetam Application at Short Term - WHO ICTRP (NCT04425798). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425798	NCT04425798	A1	A1
2765	Janssen Research & Development, LLC (2014): 2012-001552-19 CR104425 TOPMATEPY4067 - A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Flexible-Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of Topiramate as Monotherapy Compared With Levetiracetam as Monotherapy in Pediatric Subjects With New or Recent-	NCT02201251	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Onset Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02201251). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201251			
2766	Sunovion (2017): 093-701 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as First Add-on to Levetiracetam or Lamotrigine Monotherapy or as Later Adjunctive Treatment for Subjects With Uncontrolled Partial-onset Seizures: A Multicenter, Open-label, Non-randomized Trial - WHO ICTRP (NCT03116828). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03116828	NCT03116828	A5	A5
2767	Common Services Agency (2018): - SPRING - Seizure PRophylaxis IN Glioma - SPRING - Seizure PRophylaxis IN Glioma - WHO ICTRP (2018-001312-30). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001312-30-GB	2018-001312-30	A1	A1
2768	Alborz University of Medical Sciences (6-19): - Comparison between the efficacy and side effects of Levetiracetam versus Carbamazepine as mono therapy in treatment of partial epilepsy of the children between 2 to 14 years old - WHO ICTRP (IRCT20170216032603N2). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170216032603N2	IRCT20170216032603N2	A1	A1
2769	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2012): 2012OC065 MT2012-11C - Second or Greater Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Using Reduced Intensity Conditioning (RIC) - WHO ICTRP (NCT01666080). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01666080	NCT01666080	A1	A1
2770	VA Office of Research and Development (2017): I01CX001414 MHBB-006-16S - Reducing Hippocampal Hyperactivity and Improving Cognition in Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT03034356). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03034356	NCT03034356	A1	A1
2771	UCB Japan Co. Ltd. (2017): EP0100 - An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study of Levetiracetam as Monotherapy or Adjunctive Treatment of Partial Seizures in Pediatric Epileptic Subjects Ranging From 1 Month to Less Than 4 Years of Age - WHO ICTRP (NCT03340064). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340064	NCT03340064	A5	A5
2772	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): CRC17036 - Study of Maternal Pharmacokinetic and Placental Transfer of Levetiracetam - WHO ICTRP (NCT04117425). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04117425	NCT04117425	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2773	UCB Pharma SA (2005): 2004-001997-13 N167 - An Open-label, Multicenter, Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Levetiracetam (LEV) (Oral Tablets of 166, 250 or 500 mg b.i.d.), at Individualized Doses up to a Maximum of 4000 mg/Day (or 80 mg/kg/Day for Children and Adolescents Less Than 50 kg), in Children (= 4 Years Old), Adolescents and Adults Suffering From Primary Generalized Seizures - WHO ICTRP (NCT00150748). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150748	NCT00150748	A1	A1
2774	UCB Pharma (2008): N159 - Evaluation of the Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Add-On Treatment in Refractory Pediatric Patients With Partial Onset Seizures: A 28-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-center Trial - WHO ICTRP (NCT00615615). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00615615	NCT00615615	A1	A1
2775	Esfahan University of Medical Sciences (7-26): - Comparison of prophylactic intravenous or oral levetiracetam and phenytoin in delay post trauma seizure - WHO ICTRP (IRCT20200415047090N1). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200415047090N1	IRCT20200415047090N1	A2	A2
2776	Tehran University of Medical Sciences (7-20): - Evaluating the Effect of Levetiracetam on Benzodiazepine Withdrawal Syndrome in Comparison with Placebo - WHO ICTRP (IRCT20200701047979N1). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200701047979N1	IRCT20200701047979N1	A1	A1
2777	Mazandaran University of Medical Sciences (2019): LEVIGS - Comparison Study of Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Valproate in Treatment of Idiopathic Generalized Tonic-clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT03940326). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940326	NCT03940326	A1	A1
2778	Phramongkutklao College of Medicine and Hospital (2020): LEV-HD - The Study of Pharmacokinetics of Levetiracetam in Patients Undergoing Intermittent Hemodialysis - WHO ICTRP (NCT04511676). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04511676	NCT04511676	A4	A4
2779	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
2780	Beth Israel Deaconess Medical Center (2019): 2019P000091 - Treating Hyperexcitability in Alzheimer's Disease With Levetiracetam to Improve Brain Function and Cognition - WHO ICTRP (NCT03875638). Stand des Eintrags:	NCT03875638	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875638			
2781	Torrent Pharmaceuticals Ltd (2010): CT/LACO/EPI/09-01 NIL - A Multicenter, Randomized Open-Label, Comparative, Prospective - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000668). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000668	CTRI/2009/091/000668	A3	A3
2782	Abbott Healthcare Pvt Ltd (2011): LEV-PHL/09/08 - An open, multicentric non-comparative study to evaluate, the efficacy and safety of levetiracetam as a first line monotherapy in patients(>16years of age) with partial seizures with or without secondary generalization - WHO ICTRP (CTRI/2011/091/000265). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/091/000265	CTRI/2011/091/000265	A2	A2
2783	DR AMIT UPADHYAY (2011): NIL - Comparison of phenobarbitone with levetiracetam for the treatment of seizures in term and near term neonates. - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001863). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001863	CTRI/2011/07/001863	A1	A1
2784	NIL (2013): NIL - comparison of levetiracetam with phenobarbitone for the treatment of seizure in term and near term neonates. - WHO ICTRP (CTRI/2013/01/003310). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/01/003310	CTRI/2013/01/003310	A1	A1
2785	Rainbow Childrens Hospital (2013): NIL - Levetiracetam in neonatal seizures -a randomised study - WHO ICTRP (CTRI/2013/04/003585). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/04/003585	CTRI/2013/04/003585	A1	A1
2786	pgimer (2013): NIL - Comparing the efficacy of intravenous Levetiracetam versus intravenous Valproate in the management of refractory status epilepticus in children : a randomised trial - WHO ICTRP (CTRI/2013/11/004178). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/11/004178	CTRI/2013/11/004178	A1	A1
2787	Nazareth Hospital (2013): Nil - Effect of Pre-operative single dose Levetiracetam on Post Operative pain following Laparoscopic Cholecystectomy: a randomized, double blinded, placebo controlled study - WHO ICTRP (CTRI/2013/12/004255). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004255	CTRI/2013/12/004255	A1	A1
2788	Kanika Singh (2014): NIL - Comparitive Efficacy of IV Levetiracetam and IV Phenytoin in Acute Childhood Seizures - A Randomised Control Trial - WHO ICTRP (CTRI/2014/01/004297). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2014/01/004297	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004297			
2789	Nazareth Hospital (2014): Nil - Effect of pre-operative single dose Levetiracetam on anxiety associated with laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double blinded, placebo controlled study. - WHO ICTRP (CTRI/2014/01/004323). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004323	CTRI/2014/01/004323	A2	A2
2790	JIPMER (2014): NIL - Levetiracetam vs Phenobarbitone for the control of neonatal seizures: A double blind randomised controlled Trial - WHO ICTRP (CTRI/2014/06/004659). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/06/004659	CTRI/2014/06/004659	A1	A1
2791	NON FUNDED (2014): NIL - Efficacy of parenteral phenytoin, valproate and levetiracetam in the treatment of convulsive status epilepticus: a randomized controlled study - - - WHO ICTRP (CTRI/2014/10/005141). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/10/005141	CTRI/2014/10/005141	A1	A1
2792	Dr Nikhil D Kulkarni (2015): NIL - Levetiracetam vs Phenobarbitone in acute neonatal seizures - a Randomised Control Trial - WHO ICTRP (CTRI/2015/06/005849). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005849	CTRI/2015/06/005849	A1	A1
2793	The Director (2016): No. JIP llEC 120 1 5 120 1722 Dated 13.02.2016 - Management of convulsive status epilepticus in children with Phenytoin Vs Valproate Vs Levetiracetam: A randomized double blinded control trial. - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006908). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006908	CTRI/2016/05/006908	A1	A1
2794	NON FUNDED (2016): NIL - To compare the efficacy of sodium valproate (SVA) and levetiracetam (LVM) following initial lorazepam in convulsive status epilepticus in elderly: A prospective randomized study - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006932). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006932	CTRI/2016/05/006932	A1	A1
2795	Sarojini Naidu Children Hospital (2016): NIL - To Compare Efficacy and Safety of Levetiracetam with Phenobarbitone in Neonates with Perinatal Asphyxia: A Randomized Controlled Trial - LeveNeo Trial - WHO ICTRP (CTRI/2016/10/007412). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007412	CTRI/2016/10/007412	A1	A1
2796	Government chengalpattu medical college (2017): NIL - Comparison of Levitiracetam as second line drug in place of Fosphenytoin in Status epilepticus among children - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/008980). Stand des Eintrags:	CTRI/2017/07/008980	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/008980			
2797	NONE (2017): NIL - Open label randomised comparison of levetiracetam and sodium valproate monotherapy in childhood epilepsy - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010605). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010605	CTRI/2017/11/010605	A1	A1
2798	KEM Hospital (2017): NIL - Therapeutic drug monitoring of levetiracetam to individualize drug therapy in patients with epilepsy - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/010835). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010835	CTRI/2017/12/010835	A4	A4
2799	post graduate medical college and research institute Chandigarh (2017): NIL - A comparison of intravenous levetiracetam and phenytoin combination versus phenytoin and placebo combination in children with benzodiazepine resistant convulsive epileptics -a double blinded randomised control trail - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/011050). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/011050	CTRI/2017/12/011050	A1	A1
2800	Department of Science and Technology (2018): NIL - A randomized double blind study of prophylactic Levetiracetam for the prevention of post stroke seizures(PROLEVIS)- Investigator initiated academic trial - PROLEVIS - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011926). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011926	CTRI/2018/02/011926	A1	A1
2801	SCTIMST Hospital (2018): NIL - Effect of preoperative chronic phenytoin versus levetiracetam therapy - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/012190). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012190	CTRI/2018/02/012190	A1	A1
2802	Department of Science and Technology (2018): NIL - Effect of antiepileptic drugs on bone in women: role of Wnt - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/012232). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012232	CTRI/2018/02/012232	A1	A1
2803	Indira Gandhi Institute Of Child Health (2018): NIL - A Randomized controlled trial of IV levetiracetam Versus IV phenobarbitone in management of Neonatal Seizures - WHO ICTRP (CTRI/2018/04/013161). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013161	CTRI/2018/04/013161	A1	A1
2804	Vydehi Medical College (2018): NIL - Effect of Oral Levetiracetam as Preemptive Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014404). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014404	CTRI/2018/06/014404	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2805	Dr Abhinav Aggarwal (2019): NIL - Levetiracetam vs Valproic acid as monotherapy for prevention of recurrent seizures in childhood Neurocysticercosis - A Randomised open labelled trial - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/017368). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017368	CTRI/2019/01/017368	A1	A1
2806	JIPMER (2019): JIP/IEC/2018/378V2.0 DATED 26.12.2018 - Comparison of the efficacy of sodium valproate with levetiracetam in controlling seizure in the age group of 2 to 18 years, a randomised control trial. - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018520). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018520	CTRI/2019/04/018520	A1	A1
2807	Institutional sponsored (2019): NIL - A comparative study of the safety, efficacy, quality of life outcome and pharmacoeconomics of levetiracetam with controlled-release carbamazepine in patients of new onset focal seizures - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/018990). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/018990	CTRI/2019/05/018990	A1	A1
2808	AIIMS New Delhi (2019): NIL - EFFECT OF ANTIEPILEPTIC DRUG MONOTHERAPY WITH LEVETIRACETAM AND VALPROATE ON METABOLIC STATUS IN PERSONS WITH EPILEPSY - WHO ICTRP (CTRI/2019/06/019642). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/06/019642	CTRI/2019/06/019642	A2	A2
2809	Dr Pooja Shankar Sawlani (2020): NIL - Efficacy of intravenous levetiracetam versus intravenous phenytoin in management of convulsive status epileptics in children; an open label randomised controlled trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/01/022641). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022641	CTRI/2020/01/022641	A1	A1
2810	BLDE Deemed to be University (2020): NIL - A Prospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Levetiracetam in Comparison To Magnesium Sulphate in the Management of Severe Pre Ã¢?? Eclampsia and Imminent Eclampsia. - SELCOMSUPE - WHO ICTRP (CTRI/2020/02/023194). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023194	CTRI/2020/02/023194	A1	A1
2811	SAURABH NANDWANI (2020): NIL - Efficacy and safety of amitriptyline and levetiracetam in episodic migraine prophylaxis: randomized double blinded placebo controlled double dummy trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/02/023406). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023406	CTRI/2020/02/023406	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2812	Dr Devdarshan Nitin Gandhi (2020): NIL - A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF LEVETIRACETAM VERSUS PHENOBARBITONE FOR TREATMENT OF NEONATAL SEIZURE - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023961). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023961	CTRI/2020/03/023961	A1	A1
2813	Dr Vivek Tandon (2020): NIL - Randomized trial to assess the efficacy of single vs two anti epileptic drugs for patients undergoing awake craniotomy - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/024133). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024133	CTRI/2020/03/024133	A1	A1
2814	Kinzang Wangda (2020): NIL - Lesion reduction on whole body MRI in disseminated cysticercosis after 2 weeks of albendazole -A Pilot Study - WHO ICTRP (CTRI/2020/04/024815). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024815	CTRI/2020/04/024815	A1	A1
2815	Department of neonatology and pediatrics (2020): NIL - Efficacy of Levetiracetam versus - WHO ICTRP (CTRI/2020/04/024952). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024952	CTRI/2020/04/024952	A1	A1
2816	Department of Neonatology (2020): NIL - To study the efficacy of levetiracetam in comparison to phenobarbitone as a first line anticonvulsant for neonatal seizures in asphyxiated term babies. - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025416). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025416	CTRI/2020/05/025416	A1	A1
2817	PGIMER (2020): NIL - Evaluation of pharmacokinetic profile of Levetiracetam in different trimesters of pregnancy, correlation with clinical outcome by therapeutic drug monitoring : a prospective study - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027367). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027367	CTRI/2020/08/027367	A1	A1
2818	University of Minnesota (2013): NEUR-2017-25879 PCTRB-13-288476 - Phase 2a Levetiracetam Trial for AD-Associated Network Hyperexcitability - WHO ICTRP (NCT02002819). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02002819	NCT02002819	A1	A1
2819	University of Maryland, Baltimore (2018): HP-00066222 - Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy - WHO ICTRP (NCT03632915). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632915	NCT03632915	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2820	University of Michigan (2013): HUM00064523 - Seizure Prophylaxis in Aneurysm Repair - WHO ICTRP (NCT01801072). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801072	NCT01801072	A1	A1
2821	University of Florida (2015): IRB201400876 OCR14673 - A Shortened Antiepileptic Drug (AED) Course in Surgical Brain Tumor Patients: A Randomized Trial - WHO ICTRP (NCT02334722). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02334722	NCT02334722	A1	A1
2822	NYU Langone Health (2020): 19-01820 - A 12-week Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Investigating the Effects of Levetiracetam in Early Psychosis - WHO ICTRP (NCT04317807). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04317807	NCT04317807	A1	A1
2823	Imperial College London (2019): 1.1, 209265/Z/17/Z - Evaluating the combined use of NOn-invasive Ventilation alongside preventative anticonvulsant treatment In children presenting to hospital with CErebral_Malaria and convulsions: a phase I trial - WHO ICTRP (ISRCTN76942974). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76942974	ISRCTN76942974	A1	A1
2824	UniversitÃ¤t Leipzig (2020): 153/19-ff 2018-003917-16 - Treatment of Established Status Epilepticus in the Elderly - a prospective, randomized, double-blind comparative effectiveness trial - ToSEE - WHO ICTRP (DRKS00022308). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022308	DRKS00022308	A1	A1
2825	Epilepsiezentrum Kork (2019): 337/19 - Is the anticonvulsant activity of levetiracetam dose-dependent? - WHO ICTRP (DRKS00018874). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00018874	DRKS00018874	A3	A3
2826	Epilepsiezentrum Kork (2020): 252/20 - Psychiatric assessment prior to and after switch from levetiracetam to brivaracetam: a questionnaire study - WHO ICTRP (DRKS00022128). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022128	DRKS00022128	A5	A5
2827	Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie CharitÃ©-UniversitÃ¤tsmedizin (2019): EA4/023/19 - Evaluation of pregnancy outcomes after maternal first trimester exposure to levetiracetam - WHO ICTRP (DRKS00017140). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017140	DRKS00017140	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2828	PFIZER S.A., (2009): EUCTR2007-001458-22-ES NCT00537238 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Multi-Center Comparative Flexible-Dose Study Of Pregabalin Versus Levetiracetam As Adjunctive Therapy To Reduce Seizure Frequency In Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (PER-024-09). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-09	PER-024-09	A3	A3
2829	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2020): - Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Levetiracetam film-coated tablets (500 mg) relative to KEPPRAÃ‚Â® 500 MG (FILM-COATED TABLETS) (Original Levetira - WHO ICTRP (TCTR20200611001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200611001	TCTR20200611001	A2	A2
2830	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2020): - A Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Levetiracetam Tablets USP 500 mg of Cadila Healthcare Ltd., India relative to KeppraÃ‚Â® 500 mg (Levetiracetam - WHO ICTRP (TCTR20200305001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200305001	TCTR20200305001	A2	A2
2831	T.O. Chemicals (1979) Ltd. (2020): - A Bioequivalence Study of Two Formulations of 500-mg Levetiracetam Tablets in Healthy Thai Subjects under Fasting Conditions - WHO ICTRP (TCTR20200123001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200123001	TCTR20200123001	A1	A1
2832	GREAT EASTERN DRUG CO., LTD. (2019): LEv-CR-17-01 - Comparison of Efficacy between Original and Generic Levetiracetam for Acute Repetitive Convulsive Seizure or Status Epilepticus - WHO ICTRP (TCTR20190513001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190513001	TCTR20190513001	A1	A1
2833	Internnational Bio Service CO.,LTD. (2019): - A Single Dose, Randomized, Open-label, Two-way Crossover Bioequivalence Study of Generic Levetiracetam 500 mg Film-coated Tablets and Reference Product (Keppra) in Healthy Thai Volunteers under Fasting Conditions - WHO ICTRP (TCTR20190131005). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190131005	TCTR20190131005	A1	A1
2834	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2018): - Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Levetiracetam Tablet (500 mg) relative to KEPPRAÃ‚Â® TABLET (500 mg) (Original Levetiracetam Tablet (500 mg)) in - WHO ICTRP (TCTR20180918002).	TCTR20180918002	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180918002			
2835	International Bio Service Co., Ltd. (2018): - A Single Dose, Randomized, Open-label, Two-way Crossover Comparative Bioavailability Study of Generic Levetiracetam 1000 mg Film-coated Tablets and Two Tablets of Reference Levetiracetam (Keppra) 500 mg Film-coated Tablets in Healthy Thai Volunteers - WHO ICTRP (TCTR20180517001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180517001	TCTR20180517001	A1	A1
2836	All Research Co., Ltd. (2018): - Bioequivalence of levetiracetam 1000 mg in Healthy Thai Volunteer under fasting condition - WHO ICTRP (TCTR20180405001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180405001	TCTR20180405001	A1	A1
2837	Azad Islamic University (2016): - Comparison of the therapeutic effects of levetiracetam and sodium valproate on the containment of migraine headaches - WHO ICTRP (TCTR20161213001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161213001	TCTR20161213001	A1	A1
2838	Faculty of medicine, Ramathibodi hospital, Mahidol university (2016): - Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates - WHO ICTRP (TCTR20161017001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161017001	TCTR20161017001	A1	A1
2839	Department of Neurosurgery, Kyoto University Hospital (2012): - Clinical research on perioperative antiepileptic treatment for brain tumor cases - Clinical research on perioperative antiepileptic treatment for brain tumor cases - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000008606). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008606	JPRN-UMIN000008606	A1	A1
2840	Department of Neurosurgery, University of Tsukuba (2018): - A randomized phase IIb study comparing levetiracetam alone with lacosamide add-on for reduction of epileptic seizure after brain tumor surgery - CLEAR-EPI study - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000031896). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031896	JPRN-UMIN000031896	A1	A1
2841	Mashhad University of Medical Sciences (9-08): - Comparison of effects of phenobarbital and levetiracetam in the control of neonatal seizure - WHO ICTRP (IRCT20200528047589N1). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200528047589N1	IRCT20200528047589N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2842	UCB Pharma (2005): 2004-000199-14 N01009 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, In-Patient, Maximum 34 Day Study of Levetiracetam Oral Solution (20-50 mg/kg/Day) as Adjunctive Treatment of Refractory Partial Onset Seizures in Pediatric Epileptic Subjects Ranging in Age From 1 Month to Less Than 4 Years of Age - WHO ICTRP (NCT00175890). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175890	NCT00175890	A1	A1
2843	St. Jude Children's Research Hospital (2013): NB2012 NCI-2013-00034 - Neuroblastoma Protocol 2012: Therapy for Children With Advanced Stage High-Risk Neuroblastoma - WHO ICTRP (NCT01857934). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857934	NCT01857934	A1	A1
2844	NYU Langone Health (2017): 17-00266 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Investigating the Effects of Levetiracetam in Early Psychosis - WHO ICTRP (NCT03129360). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03129360	NCT03129360	A1	A1
2845	Duke University (2018): Pro00081334 - Phase II Trial of Seizure Prophylaxis in Brain Tumor Patients Undergoing Neurosurgical Procedure - WHO ICTRP (NCT03436433). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436433	NCT03436433	A1	A1
2846	Vanderbilt University Medical Center (2020): VEPP_200915 - Pharmacological Modulation of Hippocampal Activity in Psychosis 2 - WHO ICTRP (NCT04559529). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04559529	NCT04559529	A1	A1
2847	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust (2020): A095460 - Pharmacological Management of Seizures Post Traumatic Brain Injury (MAST) - WHO ICTRP (NCT04573803). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04573803	NCT04573803	A1	A1
2848	University of Liverpool (2012): ISRCTN30294119 UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - WHO ICTRP (2012-001884-64). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001884-64-GB	2012-001884-64	A1	A1
2849	same (2007): - Safety of intravenous levetiracetam for in neonates with seizures - WHO ICTRP (NTR930). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR930	NTR930	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2850	Dep geriatrics JBZ (2006): - Levetiracetam for Treatment of Non-psychotic and Non-depressive behavioural symptoms of dementia. - WHO ICTRP (NTR787). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR787	NTR787	A1	A1
2851	Prof.dr. O.F. Brouwer (2013): - Double-blind randomized trial comparing efficacy, safety and tolerance between Levetiracetam monotherapy and Valproic acid monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. - WHO ICTRP (NTR3784). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3784	NTR3784	A1	A1
2852	Leiden University Medical Center (2017): - Seizure Treatment IN Glioma (STING): comparing a treatment strategy with levetiracetam versus treatment with valproic acid in glioma patients with a first seizure - WHO ICTRP (NTR6735). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6735	NTR6735	A1	A1
2853	CHDR (2020): - A randomized, double-blind, two-way cross-over study to determine the effects of levetiracetam on corticospinal excitability in patients with treatment-controlled epilepsy, as measured by single and paired pulse TMS-EMG and TMS-EEG - WHO ICTRP (NL8335). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8335	NL8335	A3	A3
2854	Centre for human drug research (2017): - Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, four-way crossover single dose - WHO ICTRP (NTR6824). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6824	NTR6824	A2	A2
2855	Eisai Limited (2004): E2007-E044-205 N/A - A 48-MONTH OPEN LABEL MULTI-CENTERED EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF E2007 IN PATIENTS WITH PARKINSONâ€™S DISEASE WITH â€œWEARING OFFâ€• MOTOR FLUCTUATIONS AND â€œONâ€• PERIOD DYSKINESIAS. - WHO ICTRP (2004-000361-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000361-35-CZ	2004-000361-35	A1	A1
2856	Eisai Limited (2006): E2007-A001-207 - An Open-label Extension Phase of the Double-blind, Placebo-controlled, - WHO ICTRP (2005-004293-24). Stand des Eintrags: 08.12.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004293-24-SE	2005-004293-24	A5	A5
2857	Eisai Limited (2007): E2007-G000-227 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- - WHO ICTRP (2006-006488-22). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006488-22-HU	2006-006488-22	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2858	Eisai Inc. (2010): E2007-E044-029 - A Open-label Study to Investigate the Potential Pharmacokinetic Interaction of Perampanel With Oral Contraceptives in Healthy Female Subjects - WHO ICTRP (NCT01209858). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209858	NCT01209858	A1	A1
2859	Eisai Inc. (2014): E2007-A001-048 - A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 12-mg Dose of an Oral Suspension Formulation of Perampanel and a 12-mg Tablet Formulation of Perampanel Under Fasted and Fed Conditions in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02279485). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279485	NCT02279485	A1	A1
2860	Eisai Inc. (2010): E2007-E044-037 - A Randomized, Open-label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 x2 mg Tablets of Perampanel and a Single 12 mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01240187). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240187	NCT01240187	A1	A1
2861	Eisai Inc. (2014): E2007-A001-408 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of Perampanel on Objective and Subjective Sleep in Subjects With Insomnia and Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT02220972). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220972	NCT02220972	A7	A7
2862	Eisai Ltd (2008): E2007-G000-305 - 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 - WHO ICTRP (2007-006168-31). Stand des Eintrags: 01.07.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006168-31-AT	2007-006168-31	A2	E
2863	Eisai Limited (2007): E2007-G000-318 - 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 Fluctuations - WHO ICTRP (2007-000801-30). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000801-30-CZ	2007-000801-30	A5	A5
2864	Hospices Civils de Lyon (2016): 69HCL16_0556 - Retrospective Evaluation of Perampanel in a French Neurology and Epileptology Department (Hospices Civil de Lyon) - WHO ICTRP (NCT02876289). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876289	NCT02876289	A5	A5
2865	Seoul National University Hospital (2016): 1602-107-742 - Effects of Perampanel on Cognition and Electroencephalography in Patients With Epilepsy - WHO	NCT02900755	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (NCT02900755). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900755			
2866	Eisai Limited (2010): E2007-G000-235 - 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 Pharmacokinetics When Administered as an Adjunctive Therapy in Adolescents (12 to less than 18 years of age) With Inadequately Controlled Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (2010-018518-56). Stand des Eintrags: 02.10.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018518-56-LV	2010-018518-56	A1	A1
2867	Eisai Ltd (2008): E2007-G000-306 - 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 - WHO ICTRP (2007-006169-33). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006169-33-ES	2007-006169-33	A2	E
2868	Eisai Ltd (2008): E2007-G000-307 - An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-scalation, Parallel-Group Studies to Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial seizures - WHO ICTRP (2007-006170-28). Stand des Eintrags: 01.11.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006170-28-CZ	2007-006170-28	A3	A3
2869	Eisai Limited (2016): E2007-G000-311 - 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 - WHO ICTRP (2014-002167-16). Stand des Eintrags: 06.02.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-HU	2014-002167-16	A1	A1
2870	Eisai Inc. (2010): E2007-G000-235 - 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 Pharmacokinetics When Administered as an Adjunctive Therapy in Adolescents (12 to Less Than 18 Years of Age) With Inadequately Controlled Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01161524). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161524	NCT01161524	A5	A5
2871	Eisai Inc. (2011): E2007-A001-040 - A Randomized, Open-label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between 6 ? 2-mg Tablets of Perampanel and a Single 12-	NCT01396590	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01396590). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396590			
2872	Eisai Inc. (2011): E2007-A001-039 - A Randomized, Open-label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between 3 x 2-mg Tablets of Perampanel and a Single 6-mg Tablet of Perampanel in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01396577). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396577	NCT01396577	A1	A1
2873	Eisai Co., Ltd. (2013): E2007-K082-047 - A Multiple Dose Pharmacokinetic Study of Perampanel in Korean Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02020486). Stand des Eintrags: 09.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020486	NCT02020486	A1	A1
2874	Eisai Inc. (2008): E2007-A001-218 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Tolerability Titration Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Perampanel (E2007) In Patients With Post-Herpetic Neuralgia (PHN) - WHO ICTRP (NCT00592774). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00592774	NCT00592774	A1	A1
2875	Eisai Inc. (2011): E2007-G000-232 - 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 - WHO ICTRP (NCT01527006). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527006	NCT01527006	A1	A1
2876	Eisai Inc. (2005): 2005-004199-18 E2007-A001-206 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study of E2007 Given as Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00144690). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00144690	NCT00144690	A2	E
2877	PNA Center for Neurological Research (2015): FYCOMPA - Randomized Crossover Trial of Fycompa in the Treatment of Pain Associated With Small Fiber Neuropathy (SFN) - WHO ICTRP (NCT02511873). Stand des Eintrags: 08.02.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02511873	NCT02511873	A1	A1
2878	Eisai Limited (2012): E2007-E044-030 - A Phase 1 Study in Healthy Subjects to Determine the Safety, Tolerability, Psychomotor Function and Cognitive Effects of Perampanel When Administered With Alcohol - WHO ICTRP (NCT01531920). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01531920	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531920			
2879	Eisai Limited (2011): E2007-G000-332 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study with an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (2011-000265-12). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000265-12-HU	2011-000265-12	A1	A1
2880	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2016): maes 008 - "Rational Polytherapy" Using Perampanel Dual Therapy Anticonvulsant Combination Treatments of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study. - WHO ICTRP (NCT02727101). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101	NCT02727101	A5	A5
2881	Eisai Inc. (2016): E2007-G000-504 - A Retrospective Multicenter Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Perampanel Given as Monotherapy in Routine Clinical Care in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02736162). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736162	NCT02736162	A2	A2
2882	University of Alberta (2007): E-2007 - On Label, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Preoperative Finasteride in Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate (TURP) - WHO ICTRP (NCT00564460). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00564460	NCT00564460	A1	A1
2883	Eisai Inc. (2011): E2007-G000-332 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT01393743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393743	NCT01393743	A1	A1
2884	Eisai Inc. (2013): E2007-G000-402 - 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 - WHO ICTRP (NCT02033902). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02033902	NCT02033902	A5	A5
2885	Kindai University (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026095). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026095	JPRN-UMIN000026095	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2886	Duke University (2015): Pro00055609 - Phase II Feasibility Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel in Seizure Patients With Primary Glial Brain Tumors - WHO ICTRP (NCT02363933). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02363933	NCT02363933	A1	A1
2887	Stony Brook University (2016): Eisai-01 - A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fycompa in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - WHO ICTRP (NCT03020797). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020797	NCT03020797	A1	A1
2888	Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026221). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026221	JPRN-UMIN000026221	A1	A1
2889	Eisai Inc. (2017): E2007-G000-506 - A Retrospective Multicenter Study to Investigate Dosage, Efficacy, and Safety of Fycompa in Routine Clinical Care of Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT03208660). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03208660	NCT03208660	A5	A5
2890	Eisai Co., Ltd. (2015): - Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152925). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152925	JPRN-JapicCTI-152925	A5	A5
2891	Eisai Inc. (2006): E2007-A001-207 - An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation, Parallel-Group Study of E2007 (Perampanel) as an Adjunctive Therapy in Patients With Refractory Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00368472). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368472	NCT00368472	A2	E
2892	Eisai Inc. (2008): 2007-005495-13 E2007-G000-228 - 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 Neuralgia (PHN) - WHO ICTRP (NCT00592904). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00592904	NCT00592904	A1	A1
2893	VA Greater Los Angeles Healthcare System (2015): 0042 - A Double-Blind, Cross-Over, Placebo-Controlled Efficacy and Tolerability Study of Perampanel and Essential Tremor - WHO ICTRP (NCT02668146). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668146	NCT02668146	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2894	Eisai Inc. (2006): E2007-A001-302 - A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of E2007 in Levodopa Treated Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations - WHO ICTRP (NCT00368108). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368108	NCT00368108	A1	A1
2895	Eisai Co., Ltd. (2012): - A phase 3 multinational study of E2007 in subjects with refractory partial-onset seizure - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121906). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121906	JPRN-JapicCTI-121906	A8	A8
2896	Eisai Co., Ltd. (2019): NCT03059329 - 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 (FYC01S) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-194744). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194744	JPRN-JapicCTI-194744	A1	A1
2897	Eisai Korea Inc. (2016): E2007-M065-505 - Post-Marketing Surveillance of Fycompa Film-coated Tablets 2/4/6/8/10/12mg in Korean Patients - WHO ICTRP (NCT02722590). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722590	NCT02722590	A5	A5
2898	Eisai Co., Ltd. (2017): E2007-M081-502 - 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 - WHO ICTRP (NCT03059329). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059329	NCT03059329	A5	A5
2899	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2018): 2018-13 - Study of the Efficacy and Safety of Perampanel in Combination in Glioma-refractory Epilepsy - WHO ICTRP (NCT03636958). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03636958	NCT03636958	A1	A1
2900	Eisai Co., Ltd. (2009): E2007-J081-233 - A Long-term Extension Study of E2007 in Patients With Refractory Partial Seizures Uncontrolled With Other Anti-Epileptic Drugs (AEDs) - WHO ICTRP (NCT00903786). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00903786	NCT00903786	A5	A5
2901	Eisai Co., Ltd. (2019): NCT03059381 - 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	JPRN-JapicCTI-194745	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Seizures (FYC02T) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-194745). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194745			
2902	Eisai Co., Ltd. (2015): E2007-J000-341 - An Open-label Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Epilepsy Subjects - WHO ICTRP (NCT02427607). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427607	NCT02427607	A5	A5
2903	Tokyo Medical University (2017): A2016-J000-001 - Perampanel for Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 2 Trials - WHO ICTRP (NCT03019419). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019419	NCT03019419	A1	A1
2904	Juntendo University (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026880). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026880	JPRN-UMIN000026880	A5	A5
2905	Eisai Co., Ltd. (2017): E2007-M081-503 - 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 - WHO ICTRP (NCT03059381). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03059381	NCT03059381	A5	A5
2906	Eisai Inc. (2017): 2017-001180-20 E2007-G000-410 - Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel as Monotherapy or First Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures With or Without Secondarily Generalized Seizures or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT03288129). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03288129	NCT03288129	A1	A1
2907	Tokyo Women's Medical University (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000029846). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029846	JPRN-UMIN000029846	A1	A1
2908	Eisai Co., Ltd. (2017): NCT03201900 - 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 Secondarily Generalized Seizures) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173644). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	JPRN-JapicCTI-173644	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173644			
2909	University of Arizona (2017): Fycompa Titration IIS - Fycompa Titration Intervals and Effects on Retention Rate - WHO ICTRP (NCT03457129). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457129	NCT03457129	A4	A4
2910	Eisai Inc. (2019): E2007-M091-508 - A Prospective, Multicenter, Post-marketing Surveillance to Assess Safety & Efficacy of Perampanel in Indian Patients as An Adjunctive Treatment in Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalized Seizures in Patients With Epilepsy Aged 12 Years or Older - WHO ICTRP (NCT03836924). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836924	NCT03836924	A5	A5
2911	Eisai Co., Ltd. (2012): - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Primary Generalized Tonic Clonic Seizures - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121774). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121774	JPRN-JapicCTI-121774	A1	A1
2912	Melbourne Health (2017): Nil known - Perampanel for the prevention of glioma associated seizures â€“ efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12617000073303). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000073303	ACTRN12617000073303	A1	A1
2913	Eisai Co., Ltd. (2018): E2007-C086-052 - A Single and Multiple Dose Pharmacokinetic Study of Perampanel in Chinese Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03424564). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424564	NCT03424564	A1	A1
2914	Eisai Inc. (2007): E2007-A001-226 - Assessment of Perampanel (E2007) on Synaptic Dopamine in Mild-moderate PD Patients: A Pilot Study With [^123I]-IBZM SPECT - WHO ICTRP (NCT00566462). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00566462	NCT00566462	A1	A1
2915	Eisai Inc. (2016): 2014-002167-16 E2007-G000-311 - 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 - WHO ICTRP (NCT02849626). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849626	NCT02849626	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2916	Eisai Co., Ltd. (2018): NCT03754582 - A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Perampanel as Substitute for Oral Tablet in Subjects With Partial Onset Seizures (Including Secondarily Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184226). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184226	JPRN-JapicCTI-184226	A1	A1
2917	National Institute of Mental Health (NIMH) (2019): 19-M-0107 190107 - The Mechanism of Action Underlying Ketamine s Antidepressant Effects: An Investigation of the AMPA Throughput Theory in Patients With Treatment-Resistant Major Depression - WHO ICTRP (NCT03973268). Stand des Eintrags: 09.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03973268	NCT03973268	A1	A1
2918	Eisai Co., Ltd. (2012): E2007-J000-335 - A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group 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 - WHO ICTRP (NCT01618695). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01618695	NCT01618695	A2	E
2919	Eisai Inc. (2017): E2007-A001-050 - An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate Bioavailability of a Single 12 mg Dose of Perampanel for Three Intravenous Infusion Durations Relative to a Single 12 mg Perampanel Oral Tablet in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03376997). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03376997	NCT03376997	A1	A1
2920	Eisai Co., Ltd. (2018): E2007-J081-053 - A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 4-mg Dose of Fine Granules of Perampanel and a 4-mg Tablet of Perampanel in Healthy Japanese Subjects - WHO ICTRP (NCT03399734). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399734	NCT03399734	A1	A1
2921	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): 2019-000882-19 P160949J - Efficacy of add-on PEramPanel in Focal Motor Status Epilepticus - WHO ICTRP (NCT04309721). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04309721	NCT04309721	A1	A1
2922	Eisai Inc. (2013): E2007-G000-401 - An Extended Access Program for Perampanel - WHO ICTRP (NCT01871233). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871233	NCT01871233	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2923	Eisai GmbH (2019): E2007-M049-509 - PERPRISE: A Prospective Non-interventional Study Evaluating the Effectiveness of Perampanel (FycompaÂ®) as Only Add-on Treatment in Patients With Primary or Secondarily Generalized Tonic-clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT04202159). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04202159	NCT04202159	A5	A5
2924	Department of Neurology, Tokyo Medical University (2017): NCT03019419 - Perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 2 Trial - Perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000025614). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025614	JPRN-UMIN000025614	A1	A1
2925	Weill Medical College of Cornell University (2018): 1704018150 - Effects of Perampanel on Neurophysiology Test Perimeters - WHO ICTRP (NCT03653741). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03653741	NCT03653741	A4	A4
2926	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
2927	Carilion Clinic (2019): IRB-19-347 - Correlation of Serum Level of Perampanel (PER) to Cerebrospinal Fluid (CSF) and Brain Tissue Levels of PER - WHO ICTRP (NCT04118829). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04118829	NCT04118829	A1	A1
2928	Eisai Limited (2017): 2014-002321-35-HU E2007-G000-338 NCT02834793 - 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 Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome - WHO ICTRP (2014-002321-35). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002321-35-BE	2014-002321-35	A1	A1
2929	Eisai Co., Ltd. (2016): NCT02849626 - 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 Epileptic Seizures - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173480). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173480	JPRN-JapicCTI-173480	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2930	Eisai Co., Ltd. (2017): E2007-J000-342 - 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 Secondarily Generalized Seizures) (FREEDOM Study) - WHO ICTRP (NCT03201900). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201900	NCT03201900	A2	A2
2931	Melbourne Health (2017): Nil known - Perampanel for the control of glioma associated seizures â€“ efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12617000078358). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000078358	ACTRN12617000078358	A1	A1
2932	Yale University (2017): 2000021345 - Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4- Isoxazole Propionic Acid Receptor Components of the Anti-Depressant Ketamine Response - WHO ICTRP (NCT03367533). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367533	NCT03367533	A1	A1
2933	Chinese University of Hong Kong (2018): 2016-HL-001 - Post-market Study of AMPA Receptor Antagonists for Epilepsy Patients in Hong Kong - WHO ICTRP (NCT03457961). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457961	NCT03457961	A5	A5
2934	Eisai Inc (2009): 2007-006170-28 E2007-G000-307-Amendment F (27 June 2012) NCT00735397 - An Open-Label Extension Phase of the Double-Blind, Placebo- - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000561). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000561	CTRI/2009/091/000561	A5	A5
2935	Eisai Inc. (2008): E2007-G000-304 - 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 - WHO ICTRP (NCT00699972). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00699972	NCT00699972	A2	E
2936	Eisai Limited (2020): E2007-M044-501 - A Multicenter, Prospective, Real-life Observational Study of Perampanel as Add-on Therapy in Adult and Adolescent Patients With Focal Seizures (A Mirroring Clinical Practice Study of Perampanel in Adults and Adolescents) (The AMPA Study) - WHO ICTRP (NCT04257604). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257604	NCT04257604	A5	A5
2937	Eisai Pharmaceutical India Limited (2019): File No: 12-64/13-DC - A Prospective, Multicenter, Post-marketing Surveillance to Assess Safety & Efficacy of Perampanel in Indian Patients as an Adjunctive Treatment inPartial Onset	CTRI/2019/01/016844	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Seizures with or Without Secondary Generalized Seizures in Patients with Epilepsy Aged 12 years or older. - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/016844). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016844			
2938	Eisai Limited (2017): 2014-002167-16-HU E2007-G000-311 - 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 - WHO ICTRP (2014-002167-16). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002167-16-ES	2014-002167-16	A1	A1
2939	Alfred Health (2018): Nil known - Perampanel for the prevention of post-stroke epilepsy- efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12618001984280). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001984280	ACTRN12618001984280	A1	A1
2940	Eisai Limited (2020): E2007-M044-512 - A Prospective, Non-Interventional, Observational, Multicenter Study to Investigate Dosage, Effectiveness, and Safety of Perampanel When Used as First Adjunctive Therapy in the Routine Clinical Care of Subjects >=12 Years With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization or With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures Associated With Idiopathic Generalized Epilepsy - WHO ICTRP (NCT04252846). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252846	NCT04252846	A5	A5
2941	Eisai Inc. (2014): E2007-G000-409 - An Extended Access Program (EAP) for Perampanel - WHO ICTRP (NCT02307578). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307578	NCT02307578	A5	A5
2942	Eisai Co., Ltd. (2020): E2007-M065-411 - A Post Marketing Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of FycompaÂ® (Perampanel) as Add-on Therapy in Epilepsy Patients - WHO ICTRP (NCT04230044). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230044	NCT04230044	A5	A5
2943	Eisai Inc. (2018): E2007-J081-240 - A Multicenter, Uncontrolled, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Perampanel as Substitute for Oral Tablet in Subjects With Partial Onset Seizures (Including Secondarily Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT03754582). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT03754582	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03754582			
2944	Eisai Korea Inc. (2016): E2007-M065-412 - Multicenter, Open-label Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Perampanel Added to Monotherapy in Patients With Partial Onset Seizures With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT02726074). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726074	NCT02726074	A5	A5
2945	Eisai Inc. (2016): E2007-G000-238 - 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 of Age With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02914314). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914314	NCT02914314	A1	A1
2946	Kimford Jay Meador (2020): 54358 - Effects of Titration Rate on Cognitive and Behavioral Side Effects of Perampanel - WHO ICTRP (NCT04417907). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417907	NCT04417907	A4	A4
2947	Eisai Inc. (2019): 2018-004456-38 E2007-G000-236 - 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 Childhood Epilepsy - WHO ICTRP (NCT04015141). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015141	NCT04015141	A1	A1
2948	Department of Neurology, Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine (2016): - Cognitive effects of adjunctive perampanel in patients with refractory epilepsy: an open-label, comparative study - Cognitive effects of perampanel - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000025026). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025026	JPRN-UMIN000025026	A4	A4
2949	Virginia Commonwealth University (2014): 1407014397 HM20014446 R21AA026681 - Rapid Determination Of The Clinical Utility Of Perampanel For The Treatment Of Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT02120365). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120365	NCT02120365	A1	A1
2950	American University of Beirut Medical Center (2017): IM.JS.03 - Safety and Tolerability of Perampanel in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients - WHO ICTRP (NCT03377309). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03377309	NCT03377309	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2951	University Health Network, Toronto (2014): 17-5864.4 - An Open-label Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Perampanel (E2007) in Subjects With Cervical Dystonia (SAFE-Per CD) - WHO ICTRP (NCT02131467). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131467	NCT02131467	A1	A1
2952	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2019): P160949J - Efficacy of add-on PEramPanel in focal motor Status epilepticus - WHO ICTRP (2019-000882-19). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000882-19-FR	2019-000882-19	A1	A1
2953	Eisai Limited (2019): 2018-004456-38-CZ E2007-G000-236 - 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 Childhood Epilepsy - WHO ICTRP (2018-004456-38). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-DE	2018-004456-38	A1	A1
2954	Eisai Limited (2016): E2007-G000-238 - An Open-Label Study With an Extension Phase to Evaluate the - WHO ICTRP (2013-005391-17). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005391-17-LV	2013-005391-17	A1	A1
2955	Eisai Co., Ltd. (2017): NCT02834793 - 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 Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173536). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173536	JPRN-JapicCTI-173536	A1	A1
2956	Eisai Limited (2019): E2007-G000-236 - 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 Childhood Epilepsy - WHO ICTRP (2018-004456-38). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004456-38-CZ	2018-004456-38	A1	A1
2957	Virginia Commonwealth University (2020): HM20015846 R21AA026681 - Open Label Pilot Study of Perampanel for the Treatment of Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT04502589). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502589	NCT04502589	A1	A1
2958	Eisai Limited (2011): E2007-G000-235 NCT01161524 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-	CTRI/2011/11/002151	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	group Study - WHO ICTRP (CTRI/2011/11/002151). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/11/002151			
2959	Eisai Limited (2012): E2007-G000-332 (dated 15 Nov 2013, v5.0 (per Amendment 03)) NCT01393743 - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter, Parallelgroup - WHO ICTRP (CTRI/2012/08/002859). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002859	CTRI/2012/08/002859	A1	A1
2960	Mayo Clinic (2018): 17-002396 - Perampanel Single Ascending Dose Transcranial Magnetic Stimulation Biomarker Study in Amyotrophic Lateral Sclerosis - WHO ICTRP (NCT03793868). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793868	NCT03793868	A1	A1
2961	Eisai Inc. (2016): 2014-002321-35 E2007-G000-338 - 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 Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome - WHO ICTRP (NCT02834793). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834793	NCT02834793	A1	A1
2962	Dana-Farber Cancer Institute (2020): 20-059 2P50CA165962-06A1 - Pilot Study of Perampanel on Peritumoral Hyperexcitability and Seizure Control in Newly Diagnosed High Grade Glioma - WHO ICTRP (NCT04497142). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04497142	NCT04497142	A1	A1
2963	INSTITUTO DE ESTUDIOS DEL SISTEMA NERVIOSO (2005): GARBO-2005-02 - A Multicenter, Randomized, Parallel groups, Double-Blind, Placebo-controlled and 12 weeks follow-up Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Pregabalin in Idiopathic Restless Legs Syndrome patients.Estudio multicÃ©ntrico, aleatorizado de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo y de doce semanas de duraciÃ³n para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de pregabalina en pacientes con sÃndrome de las piernas inquietas idiopÃ¡tico (SPI) - GARBO - WHO ICTRP (2005-002130-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002130-35-ES	2005-002130-35	A1	A1
2964	Pfizer bv (2006): 1-1 - Chronic Pain Management after Herniorraphy - WHO ICTRP (2006-002286-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002286-40-NL	2006-002286-40	A1	A1
2965	Pfizer Global Research & Development (2004): CI-1008-100 - A 1-Year Open-Label Safety Extension Study of Pregabalin (CI-1008) in Patients With Anxiety Disorders -	2004-000954-22	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	WHO ICTRP (2004-000954-22). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000954-22-LV			
2966	Prof. Herta Flor, Head of the Institute of Clinical and Cognitive Neuroscience (2006): TinnEx - An Extinction Training in Tinnitus - WHO ICTRP (2006-002010-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002010-35-DE	2006-002010-35	A1	A1
2967	Karolinska University Hospital (2005): 123 - Pregabalin for pain reduction in Critical Limb Ischemia - WHO ICTRP (2005-004128-38). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004128-38-SE	2005-004128-38	A1	A1
2968	Pfizer Global Research & Development (2004): CI-1008-152 - A Placebo-Controlled Study of Pregabalin in Elderly Patients With Generalized Anxiety Disorder - WHO ICTRP (2004-000955-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000955-40-LV	2004-000955-40	A1	A1
2969	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United states (2007): A0081103 N/A - AN 8 WEEK, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PHASE 3 TRIAL OF PREGABALIN (150 600 MG/DAY) IN THE ADJUNCTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED ANXIETY DISORDER (GAD) WHO HAVE NOT OPTIMALLY RESPONDED TO EXISTING THERAPIES - N/A - WHO ICTRP (2006-006339-31). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006339-31-FI	2006-006339-31	A1	A1
2970	Neuro-Consil GmbH (2007): NC200602 - Efficacy and tolerability of flexible dose adjusted pregabalin as first-line add-on treatment of patients with focal seizures - Pregabalin as first-line add-on - WHO ICTRP (2006-004201-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004201-26-DE	2006-004201-26	A3	A3
2971	Pfizer AB (2006): A6061021 - [S,S]-REBOXETINE ADD-ON TRIAL: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL OF [S,S]-REBOXETINE IN PATIENTS WITH POSTHERPETIC NEURALGIA (PHN) CONCOMITANTLY TREATED WITH PREGABALIN. - NA - WHO ICTRP (2005-005555-17). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005555-17-SE	2005-005555-17	A2	A2
2972	ISTITUTO GIANNINA GASLINI (2009): Studio Pregabalin - Randomized, controlled, trial, phase III, pregabalin vs placebo on postoperative morphine request after pectus escavatum surgery in children - Pregabalin Study - WHO ICTRP (2009-011384-36). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2009-011384-36	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011384-36-IT			
2973	Pfizer S.A (2007): A0081153 N/A - Estudio aleatorizado, multicÃ©ntrico, doble ciego y con dosis mÃºltiples para evaluar la eficacia y la seguridad de Pregabalina en comparaciÃ³n con placebo en el tratamiento de pacientes con dolor postoperatorio tras una histerectomÃa. - N/A - WHO ICTRP (2007-000084-24). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000084-24-ES	2007-000084-24	A8	A8
2974	Pfizer AB (2005): A0081007 - A Randomised Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Subjects with Neuropathic Pain Associated with Lumbo-sacral Radiculopathy - WHO ICTRP (2004-002948-10). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002948-10-SE	2004-002948-10	A1	A1
2975	Eija Kalso (2006): PREGABACATPAIN - Ahdistuksen vaikutukset neuropaattisessa kivussa ja pregabaliinin ahdistusta moduloiva vaikutus funktionaalisella magneettikuvauksella (fMRI) tutkittuna - WHO ICTRP (2006-004464-31). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004464-31-FI	2006-004464-31	A8	A8
2976	Organisation name was not entered (2005): 199999999 - Peroraalinen pregabaliini tÃ¤hystyksen avulla tehtÃ¤vÃ¤n kohdunpoiston jÃ¤lkeisen kivunhoidon hallinnassa - WHO ICTRP (2005-001942-18). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001942-18-FI	2005-001942-18	A8	A8
2977	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY10017 (2009): A0081107 - A 17-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC CENTRAL NEUROPATHIC PAIN AFTER SPINAL CORD INJURY - WHO ICTRP (2008-008339-27). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008339-27-CZ	2008-008339-27	A1	A1
2978	Pfizer, S.A (2007): A0081171 N/A - ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, MULTICÃ‰NTRICO, DE DETERMINACIÃ“N DE DOSIS PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE PREGABALINA EN COMPARACIÃ“N CON PLACEBO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL DOLOR POSTOPERATORIO TRAS LA REPARACIÃ“N DE UNA HERNIA INGUINAL PRIMARIA - WHO ICTRP (2007-003656-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003656-11-ES	2007-003656-11	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2979	Department of Anesthesiology, University Hospital Erlangen (2005): 20041202 - A double-blind placebo-controlled two period crossover study of pregabalin and aprepitant in the electrical hyperalgesia model of central sensitisation in healthy volunteers - WHO ICTRP (2004-004953-24). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004953-24-DE	2004-004953-24	A1	A1
2980	Pfizer Pharma GmbH (2006): A0081124 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE - WHO ICTRP (2006-002917-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002917-11-DE	2006-002917-11	A1	A1
2981	Pfizer Inc (2010): A0081047 - A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES - WHO ICTRP (2009-016849-25). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016849-25-CZ	2009-016849-25	A2	A2
2982	ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE (2008): SP001033 - A RANDOMIZED, OPEN COMPARISON BETWEEN PREGABALIN/TRANSDERMAL BUPRENORPHINE AND PREGABALIN/DICLOFENAC IN CHRONIC NEUROPATHIC PAIN PATIENTS - PREGABALIN IN NEUROPATHIC PAIN - WHO ICTRP (2008-002131-32). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002131-32-IT	2008-002131-32	A1	A1
2983	University of Bristol (2008): P1V-ANX-CT01-07 - Evaluation of the effects of chronic treatment with venlafaxine (150 mg) and pregabalin (200 mg) on emotional indices of anxiety and panic induced by breathing carbon dioxide. - WHO ICTRP (2008-000971-15). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000971-15-GB	2008-000971-15	A1	A1
2984	Instituto de InvestigaciÃ³n del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (2008): 2007PRETREMOR - EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LA PREGABALINA EN EL TEMBLOR ESENCIAL: ENSAYO CLÃ• NICO CRUZADO, RANDOMIZADO A DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO - pregabalina y temblor - WHO ICTRP (2007-007697-39). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007697-39-ES	2007-007697-39	A8	A8
2985	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2010): A0081074 - A PLACEBO-CONTROLLED, ESCALATING DOSE, MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF PREGABALIN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PARTIAL ONSET	2010-020730-26	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	SEIZURES - WHO ICTRP (2010-020730-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020730-26-FR			
2986	Janssen Cilag International NV (2009): CARISNPP2003 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of - WHO ICTRP (2008-008753-33). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008753-33-NL	2008-008753-33	A1	A1
2987	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2005): SM4-05 - Effect of paracetamol versus paracetamol combined with pregabalin versus paracetamol combined with pregabalin and dexamethason on pain and opiod requirements in patient sheduled for tonsilectomie - WHO ICTRP (2005-003115-74). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003115-74-DK	2005-003115-74	A1	A1
2988	CharitÃ© UniversitÃ¤tsmedizin Berlin (2009): - Effectiveness and Safety of Pregabalin (Lyrica) in treatment of in-patients with ethanol withdrawal syndrom - PRAW - WHO ICTRP (2007-004134-16). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004134-16-DE	2007-004134-16	A1	A1
2989	GrÃ¼nenthal GmbH (2006): KF10004/03 n.a. - Safety and efficacy of lidocaine 5% medicated plaster in comparison with pregabalin in postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathic pain - n.a. - WHO ICTRP (2006-003132-29). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003132-29-IE	2006-003132-29	A1	A1
2990	Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de salut MAR) (2011): PANPAIN/1 - Efficacy Of Pregabalin In The Treatment Of Pancreatic Cancer Pain. A Randomized Controlled Double-Blind, Parallel Group Study. - WHO ICTRP (2011-004397-28). Stand des Eintrags: 02.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004397-28-ES	2011-004397-28	A1	A1
2991	Afdeling heelkunde, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud (2009): 7UMCNHE7368463 - Een gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische parallelle groep studie van pregabaline in patiÃ«nten met chronische pancreatitis - Effect van pregabaline therapie bij patiÃ«nten met chronische pancreatitis - WHO ICTRP (2009-010266-28). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010266-28-NL	2009-010266-28	A1	A1
2992	University of Turku (2009): DuloTram_1.0 - Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of concomitant administration of tramadol with duloxetine or pregabalin: a randomized controlled flexible-dose study in patients with neuropathic pain - WHO ICTRP (2009-013061-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2009-013061-26	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013061-26-FI			
2993	Julian Taylor (2011): HNP-02-2011 - Evaluation of the efficacy of Pregabalin for the treatment of evoked and non-evoked neuropathic pain at the level of the spinal cord injury during the early and late sub-acute phase of the spinal cord injury. - LIIRA - WHO ICTRP (2011-000915-14). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000915-14-ES	2011-000915-14	A1	A1
2994	Anaesthesiology Department. Universitary Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. (2010): ANESBURN_1017 - Ensayo clÃnico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto de los gabapentinoides sobre el dolor agudo postoperatorio en pacientes quemados - WHO ICTRP (2007-006182-32). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006182-32-ES	2007-006182-32	A8	A8
2995	GrÃ¼nenthal GmbH (2010): KF5503/58 - Evaluation of the effectiveness, safety, and tolerability of tapentadol PR versus a combination of tapentadol PR and pregabalin in subjects with severe chronic low back pain with a neuropathic pain component - WHO ICTRP (2010-019998-14). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019998-14-NL	2010-019998-14	A1	A1
2996	UZLeuven (2010): globuspregabalin - A randomized controlled trial comparing pregabalin and placebo in patients with persistent globus sensation - WHO ICTRP (2009-017728-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017728-13-BE	2009-017728-13	A1	A1
2997	Pfizer Inc. (2010): A0081160 - AN OPEN-LABEL MULTICENTER EXTENSION STUDY TO DETERMINE LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF PREGABALIN (LYRICA) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES - WHO ICTRP (2009-016850-42). Stand des Eintrags: 03.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016850-42-CZ	2009-016850-42	A2	A2
2998	Pfizer Inc. (2010): A0081224 NCT01270828 - A PHASE 3 DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, SAFETY AND EFFICACY STUDY OF ONCE DAILY CONTROLLED RELEASE PREGABALIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTHERPETIC NEURALGIA (PROTOCOL A0081224) - Controlled Release Lyrica vs. Placebo for patients with PHN - WHO ICTRP (2009-016766-86). Stand des Eintrags: 02.03.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016766-86-CZ	2009-016766-86	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
2999	Instituto de Investigaciones del SueÃ±o (2011): WS1798052 - Effects of pregabalin on slow wave sleep and glucose tolerance in patients with diabetic polyneuropathy. An exploratory study. - NA - WHO ICTRP (2011-004371-36). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004371-36-ES	2011-004371-36	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3000	Silvia Gil Trujillo (2012): ssgt05 - Study of the effects of pregabalin in postoperative pain control in general total intravenous anesthesia, general inhalation anesthesia and combined anesthesia - WHO ICTRP (2010-024538-51). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024538-51-ES	2010-024538-51	A1	A1
3001	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1
3002	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2009): A0081186 - RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, 12-MONTH STUDY OF PREGABALIN IN - WHO ICTRP (2008-005889-32). Stand des Eintrags: 08.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005889-32-SE	2008-005889-32	A1	A1
3003	Organisation name was not entered (2008): Pre65 - VÃ¤hentÃ¤kÃ¶ pregabaliini opioidikipulÃ¤Ã¤kityksen tarvetta ja kroonisen kivun esiintyvyyttÃ¤ alle 65-vuotiailla potilailla sydÃ¤nleikkauksen jÃ¤lkeen? - WHO ICTRP (2008-002650-38). Stand des Eintrags: 01.12.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002650-38-FI	2008-002650-38	A8	A8
3004	PFIZER (2007): A0081157 - "ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE GRUPOS PARALELOS, MULTICÃ‰NTRICO, CON DOSIS FLEXIBLES, COMPARATIVO DE PREGABALINA Y LEVETIRACETAM COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA REDUCIR LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS EN SUJETOS CON CRISIS EPILÃ‰PTICAS PARCIALES (A0081157)" - WHO ICTRP (2007-001458-22). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001458-22-ES	2007-001458-22	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3005	Xinhua Hospital (China) (2011): N/A - The clinical study of effect of pregabalin to functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and Iowa Gambling task (IGT) in postherpetic neuralgia patients: a prospective, double blind, randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN55574777). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55574777	ISRCTN55574777	A1	A1
3006	Lothian Health Board (2007): 2007-1805 applied for - Pregabalin Bone Trial. A double-blind randomised controlled trial of pregabalin versus placebo in conjunction with palliative radiotherapy for malignant bone pain. - PBT - WHO ICTRP (2007-001621-94). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001621-94-GB	2007-001621-94	A1	A1
3007	Pfizer AB (2005): A0081064 - Full title of the trial: A 9 Week, Randomized, Double-Blind, placebo-controlled, Multicenter, Study of Pregabalin (BID) in subjects with posttraumatic peripheral neuropathic pain - WHO ICTRP (2005-003048-78). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003048-78-SE	2005-003048-78	A1	A1
3008	Royal Brisbane and Women's Hospital (Australia) (2004): 2004/142 - - WHO ICTRP (ISRCTN56448626). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN56448626	ISRCTN56448626	A1	A1
3009	Pfizer EspaÃ±a (2006): A0081092 - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED - WHO ICTRP (2006-001347-66). Stand des Eintrags: 01.06.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001347-66-ES	2006-001347-66	A8	A8
3010	Pfizer, S.A. (2008): A0081183 - "ESTUDIO DE PREGABALINA, ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, DE 6 SEMANAS DE DURACIÃ“N EN SUJETOS CON SÃ• NDROME DE PIERNAS INQUIETAS" - WHO ICTRP (2008-000025-19). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000025-19-ES	2008-000025-19	A8	A8
3011	Pfizer Ltd, Ramsgate Road Sandwich, UK (2006): A0081128 - A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF FLEXIBLY DOSED PREGABALIN IN THE TREATMENT OF CANCER-INDUCED BONE PAIN. - NA - WHO ICTRP (2006-002486-39). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002486-39-SE	2006-002486-39	A1	A1
3012	Pfizer (2005): 1008-000-166 - An Open-Label, Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Chronic Neuropathic Pain. - WHO ICTRP (NCT00141362). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00141362	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141362			
3013	Pfizer (2005): 1008-000-202 - An Open-Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Pregabalin for Treatment of Chronic Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury. - WHO ICTRP (NCT00141375). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141375	NCT00141375	A1	A1
3014	Pfizer S.A. (2008): A0081147 N/A - â€œESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA A LARGO PLAZO DE PREGABALINA EN SUJETOS CON TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADAâ€• - WHO ICTRP (2007-004768-32). Stand des Eintrags: 01.08.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004768-32-ES	2007-004768-32	A8	A8
3015	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK (2011): A0081256 - OPEN LABEL EUROPEAN STUDY TO SUPPORT THE EARLY IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC LOW BACK PAIN IN PRIMARY CARE AND TO ASSESS THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF PREGABALIN IN THIS POPULATION - PINPOINT - Primary Care IdeNtification of Patients with chrOnic NeuropaThic low back pain - WHO ICTRP (2010-022955-43). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022955-43-FI	2010-022955-43	A1	A1
3016	Pfizer (2005): 1008-010 - Pregabalin Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00141388). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141388	NCT00141388	A5	A5
3017	Pfizer (2005): 1008-074 - An Open-Label, Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. - WHO ICTRP (NCT00141401). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141401	NCT00141401	A1	A1
3018	Pfizer Inc. (2010): A0081194 NCT01262677 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN CONTROLLED RELEASE FORMULATION AS ADJUNCTIVE THERAPY IN ADULTS WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - PROTOCOL A0081194 - WHO ICTRP (2010-019035-35). Stand des Eintrags: 05.11.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019035-35-CZ	2010-019035-35	A2	E
3019	Abbott GmbH & Co. KG (2011): M11-891 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study Comparing the Analgesic Efficacy and Safety of ABT-639 to Placebo in Subjects with Diabetic Neuropathic	2010-024359-99	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Pain - WHO ICTRP (2010-024359-99). Stand des Eintrags: 01.10.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024359-99-DE			
3020	Eli Lilly and Company (2009): F1J-EW-HMGQ - Use of Duloxetine or Pregabalin in Monotherapy versus Combination Therapy of Both Drugs in Patients with Painful Diabetic Neuropathy â€œThe COMBO - DN (COmbination vs Monotherapy of pregaBalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy) Studyâ€• - HMGQ - WHO ICTRP (2009-010063-16). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010063-16-NL	2009-010063-16	A2	A2
3021	Pfizer (2005): 1008-000-164 - Pregabalin BID Open-Label Add-On Trial: A Follow-Up Study To Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00143143). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143143	NCT00143143	A5	A5
3022	Pfizer (2005): 1008-198 - An Open-Label Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00150436). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150436	NCT00150436	A1	A1
3023	Gesellschaft fÃ¼r Epilepsieforschung e.V. (2005): N/A PGB04/2005 - Effectiveness and safety of pregabalin in patients with epilepsy and anxiety disorder. - N/A - WHO ICTRP (2005-004074-24). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004074-24-DE	2005-004074-24	A1	A1
3024	GrÃ¼nenthal GmbH (2011): KF6010/01 - Evaluation of the efficacy, tolerability, and safety of 7 days of treatment with GRT6010 or pregabalin in comparison to placebo in subjects with peripheral neuropathic pain. - WHO ICTRP (2011-002092-42). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002092-42-HU	2011-002092-42	A1	A1
3025	Pfizer (2005): 1008-100 - A 1-Year Open-Label Safety Extension Study of Pregabalin in Patients With Anxiety Disorders - WHO ICTRP (NCT00150449). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150449	NCT00150449	A1	A1
3026	Pfizer (2005): A0081057 - A Long-Term, Open-Label, Safety Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00151528). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151528	NCT00151528	A1	A1
3027	Mundipharma Research GmbH & Co. KG (2009): OXN2502 - An exploratory, randomised, double-blind, single-dummy, placebo controlled, parallel group study to demonstrate the analgesic efficacy of oxycodone/naloxone	2008-005815-17	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	prolonged release tablets (OXN PR) in addition to pregabalin compared to pregabalin alone in opioid-naÃ¯ve subjects treated with pregabalin suffering from severe pain due to diabetic polyneuropathy - WHO ICTRP (2008-005815-17). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005815-17-DE			
3028	University of Birmingham (2009): RG_06-180 - The effect of Pregabalin on Pain progressing in Painful Diabetic Neuropathy - Pregabalin - WHO ICTRP (2006-005630-21). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005630-21-GB	2006-005630-21	A1	A1
3029	University of Southampton (2012): - The effects of pregabalin augmentation of antidepressant drug on neuro-cognitive functioning in patients with generalized anxiety disorder - WHO ICTRP (2012-001779-35). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001779-35-GB	2012-001779-35	A1	A1
3030	Professional Associations Clinic Bergmannsheil (2006): 2005-000411-10 4478944789 BfArM61-3910-4030984 EV2005-2509 - Effects of Pregabalin on Mechanical Hyperalgesia - EPOM - WHO ICTRP (NCT00310583). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310583	NCT00310583	A1	A1
3031	Henry Ford Health System (2006): 3727 - Pregabalin for the Treatment of Abdominal Pain From Adhesions: Placebo Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT00310765). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310765	NCT00310765	A1	A1
3032	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US (2009): A0081165 - EFFECTS OF PREGABALIN ON SLEEP MAINTENANCE IN SUBJECTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME AND SLEEP MAINTENANCE DISTURBANCE: A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED 2-WAY CROSSOVER POLYSOMNOGRAPHY STUDY - WHO ICTRP (2009-011014-17). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011014-17-DE	2009-011014-17	A1	A1
3033	The Carlos III Health Institute (Instituto de Salud Carlos III) (Spain) (2008): ETES nÂº PI07/90959 - - WHO ICTRP (ISRCTN10804772). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10804772	ISRCTN10804772	A1	A1
3034	Pfizer Inc,East 42nd street,New york, NY10017, USA (2007): A0081143 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES - WHO ICTRP (2007-003161-40).	2007-003161-40	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Stand des Eintrags: 01.08.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003161-40-PT			
3035	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (UK) (2008): STH 13781 - - WHO ICTRP (ISRCTN40332511). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40332511	ISRCTN40332511	A1	A1
3036	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2012): A9001464 - A PHASE 4 MULTICENTER, OPEN-LABEL, PILOT STUDY OF PREGABALIN - WHO ICTRP (2011-005972-41). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005972-41-AT	2011-005972-41	A1	A1
3037	University of California, San Francisco (2006): H11609-27650 - Placebo-Controlled Study of Pregabalin for the Pain of Acute Herpes Zoster - WHO ICTRP (NCT00352651). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00352651	NCT00352651	A1	A1
3038	University of South Florida (2007): 2 - A Multi-site, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study of Pregabalin (Lyrica, PGB) in the Treatment of Essential Tremor - WHO ICTRP (NCT00584376). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00584376	NCT00584376	A1	A1
3039	Anne Pesonen (2007): Anne Pesonen - VÃ¤hentÃ¤Ã¤kÃ¶ pregabaliini opioidikipulÃ¤Ã¤kityksen tarvetta, postoperatiivista sekavuutta ja kroonisen kivun esiintyvyyttÃ¤ sydÃ¤nleikkauksen jÃ¤lkeen iÃ¤kkÃ¤illÃ¤ potilailla? - WHO ICTRP (2007-005026-76). Stand des Eintrags: 01.09.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005026-76-FI	2007-005026-76	A8	A8
3040	Pfizer (2008): A0081031 - Efficacy and Safety of Pregabalin in an Open-label, Non-comparative, Flexible-dose Trial With Diabetic Peripheral Neuropathy or Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00629681). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00629681	NCT00629681	A1	A1
3041	Dr Andrea Rossetti (2008): CDR0000586523 CHUV-Neurology-CePO-LEV-PGB EU-20807 - Levetiracetam and Pregabalin for Monotherapy in Patients With Brain Tumors and Seizures. A Phase II Randomized Study. - WHO ICTRP (NCT00629889). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00629889	NCT00629889	A2	A2
3042	Pfizer (2005): 1008-035 - Pregabalin BID Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00141336). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00141336	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141336			
3043	Pfizer (2005): A0081005 - Pregabalin In Partial Seizures (Preps) : An Open-Label, International, Multicenter Add-On Therapy Trial - WHO ICTRP (NCT00141427). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141427	NCT00141427	A5	A5
3044	IPS University (IPS Universitaria) (Colombia) - Surgical Ambulatory Unit (2011): N/A - Pregabalin as co-adjuvant analgesic for pain management after cosmetic liposuction: a randomised, double-blind and placebo-controlled clinical trial of effectiveness - WHO ICTRP (ISRCTN89891413). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN89891413	ISRCTN89891413	A1	A1
3045	Barts and the London NHS Trust and Queen Mary, University of London (UK) (2008): Version 1 (03/04/07), MHRA 13904/0203/001-0001 - Effects of pregabalin on acid-induced oesophageal pain hypersensitivity in male and female healthy adult volunteers, as investigated in a single-centre, placebo-controlled, double-blind, randomised, two-period, cross-over study - WHO ICTRP (ISRCTN40924266). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN40924266	ISRCTN40924266	A1	A1
3046	Pfizer (2005): A0081071 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Trial of Pregabalin Versus Placebo in the Treatment of Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00143156). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143156	NCT00143156	A1	A1
3047	Pfizer (2005): 1008-165 - An Open-Label, Extension Safety and Efficacy Study of Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. - WHO ICTRP (NCT00150423). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150423	NCT00150423	A1	A1
3048	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A0081269 - A PHASE 3B MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED CROSS-OVER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF PREGABALIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PAINFUL DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY AND PAIN ON WALKING (PROTOCOL A0081269) - WHO ICTRP (2011-003266-32). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003266-32-SE	2011-003266-32	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3049	Helsinki University Central Hospital (Finland) (2010): KirKipu09-1 - The effect of pregabalin on post-operative pain and recovery after kidney transplantation: a double blind, randomised, active-placebo controlled parallel-group clinical trial - WHO ICTRP (ISRCTN46781597). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN46781597	ISRCTN46781597	A1	A1
3050	Pfizer (2008): A8881001 - A Phase 2, 26 Week, Multicentre, Randomized Double Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tolterodine, Pregabalin and a Tolterodine-Pregabalin Combination for Idiopathic Overactive Bladder - WHO ICTRP (NCT00746681). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00746681	NCT00746681	A1	A1
3051	IWK Health Centre (2008): IWK-4298-2008 - A Randomized, Placebo Controlled Trial of Pregabalin for Postoperative Pain in Women Undergoing Breast Cancer Surgery - WHO ICTRP (NCT00785382). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785382	NCT00785382	A1	A1
3052	Pfizer (2005): 1008-008 - Pregabablin Open-Label, Follow-On Safety Trial In Patients With Refractory Partial Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT00141414). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141414	NCT00141414	A5	A5
3053	Pfizer (2005): A0081059 - A Six-Month, Double-Blind, Placebo Controlled, Durability of Effect Study of Pregabalin for Pain Associated With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00151489). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151489	NCT00151489	A1	A1
3054	Astellas Pharma Europe Ltd. (2012): QTZ-EC-0004 - QUTENZA versus pregabalin in subjects with peripheral - WHO ICTRP (2011-005872-41). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005872-41-SE	2011-005872-41	A1	A1
3055	Pfizer (2005): A0081030 - A 14-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Pregabalin (150mg-600mg/Day) Using A Flexible Optimal Dose Schedule In Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN). - WHO ICTRP (NCT00156078). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00156078	NCT00156078	A1	A1
3056	Pfizer (2005): A0081007 - A Randomized Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Subjects With Neuropathic Pain Associated With Lumbo-Sacral Radiculopathy - WHO ICTRP (NCT00159705). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00159705	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159705			
3057	Capital District Health Authority, Canada (2008): CDHA-RS/2007-374 - The Effects of Peri-Operative Pregabalin on Post-Operative Pain Following Breast Cancer Surgery With Axillary Node Dissection: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00852683). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00852683	NCT00852683	A1	A1
3058	Turku University Hospital (2010): 60/180/2009 - Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Concomitant Administration of Tramadol With Duloxetine or Pregabalin: a Randomized Controlled Flexible-dose Study in Patients With Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT01116531). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01116531	NCT01116531	A1	A1
3059	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2005): SM1-04 - Effect of Paracetamol Versus Paracetamol Combined With Pregabalin Versus Paracetamol Combined With Pregabalin and Dexamethasone on Pain and Opioid Requirements in Patients Scheduled for Abdominal Hysterectomy. - WHO ICTRP (NCT00209495). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00209495	NCT00209495	A1	A1
3060	Pfizer (2006): A0081081 - An 8-Week Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (150mg-600mg/Day) Using A Flexible Dosing Schedule In The Treatment Of Subjects With Symptoms Of Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00301223). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00301223	NCT00301223	A1	A1
3061	Pfizer (2005): A0081036 - An Open Label Extension Safety Trial of Pregabalin (CI-1008) in Subjects With Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00159731). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159731	NCT00159731	A5	A5
3062	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2005): SM3-05 - Effect of Paracetamol Versus Paracetamol Combined With Pregabalin Versus Paracetamol Combined With Pregabalin and Dexamethasone on Pain and Opioid Requirements in Patients Scheduled for a Primary Total Hip Replacement - WHO ICTRP (NCT00235261). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00235261	NCT00235261	A1	A1
3063	Department of Neurology, Odense University Hospital (2009): TCAPGB - Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of the combination of imipramine and pregabalin for the treatment of painful polyneuropathy - WHO ICTRP (2009-013642-80). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2009-013642-80	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013642-80-DK			
3064	Pfizer (2010): A0081226 - An Open-Label, Multiple-Dose, Randomized, 3-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Determine The Steady-State Pharmacokinetics Of The 82.5 Mg And 165 Mg Dose Strengths Of Pregabalin Controlled Release Formulations Administered Following An Evening Meal And 75 Mg Of The Immediate Release Formulation Administered Twice Daily - WHO ICTRP (NCT01220219). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01220219	NCT01220219	A1	A1
3065	Pfizer (2010): A0081216 - An Open-Label, Multiple-Dose, Randomized, 2-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Determine The Steady-State Pharmacokinetics Of 660 Mg (2 X 330 Mg Tablets) Pregabalin Controlled Release Formulation Administered Following An Evening Meal Relative To The 300 Mg Of The Immediate Release Formulation Administered Twice Daily - WHO ICTRP (NCT01257516). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257516	NCT01257516	A1	A1
3066	Pfizer (2011): A0081247 - Examination of Pregabalin Access for Treatment of Indicated Pain Disorders: the ExPAND Study - WHO ICTRP (NCT01280747). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01280747	NCT01280747	A1	A1
3067	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2011): TASMC-11-HF-0235-11-CTIL - Pain Relief Following Arthroscopic Rotator Cuff Repair: Perioperative Pregabalin Administration Versus Interscalene Brachial Plexus Block. a Prospective, Randomized, Double Blinded, Multicenter Trial - WHO ICTRP (NCT01359085). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359085	NCT01359085	A1	A1
3068	Hospital Militar del General Luis Felipe Brieba Aran (2007): HM-PN-001 - Efficacy of Pregabalin in Migraine Prevention - WHO ICTRP (NCT00447369). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00447369	NCT00447369	A1	A1
3069	Pfizer (2008): B0261002 - A Two Week Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study To Compare The Efficacy And Safety Of A Pregabalin/PF-00489791 Combination Versus Pregabalin Alone In Patients With Post-Herpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00599638). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00599638	NCT00599638	A1	A1
3070	Pfizer (2005): A0081072 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial Of The Anxiolytic Efficacy Of Pregabalin And Alprazolam IR In Subjects With Anxiety Prior To Dental Procedure - WHO ICTRP	NCT00245609	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT00245609). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245609			
3071	University of Surrey (2006): CRC 235 - A Double-blind, Randomised, Parallel Groups Investigation Into the Effects of Pregabalin, Duloxetine and Amitriptyline on Aspects of Pain, Sleep, and Next Day Performance in Patients Suffering From Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00370656). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370656	NCT00370656	A1	A1
3072	Kirurgisen sairaalan munuaisensiirtoihin liittyvÃ¤n kivun hoidon tutkimusryhmÃ¤ (2009): Kirkipu 09-1 - Pregabaliinin vaikutus leikkauskipuun ja toipumiseen munuaisensiirtopotilailla - WHO ICTRP (2009-016088-13). Stand des Eintrags: 02.10.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016088-13-FI	2009-016088-13	A8	A8
3073	Sunnybrook Health Sciences Centre (2007): 216-2007 PSI-07-52 - Does Optimal Pain Control With Pregabalin and Celecoxib Predict Improved Function After Total Hip Arthroplasty? - WHO ICTRP (NCT00581685). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00581685	NCT00581685	A1	A1
3074	University of Alabama at Birmingham (2007): F061204006 - The Role of Pregabalin in the Treatment of Post-Operative Pain in Fracture Patients - WHO ICTRP (NCT00583869). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00583869	NCT00583869	A1	A1
3075	Pfizer (Canada) (2007): N/A - - WHO ICTRP (ISRCTN01000893). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01000893	ISRCTN01000893	A1	A1
3076	Samsung Medical Center (2011): 2010-06-012 - Perioperative Administration of Pregabalin for Pain After Septoplasty - WHO ICTRP (NCT01370915). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01370915	NCT01370915	A1	A1
3077	University of Malaya (2011): toh2c79@Pregabalin - Efficacy of Pre-operative Oral Pregabalin in Ambulatory Inguinal Hernia Repair for Post Operative Pain - WHO ICTRP (NCT01450345). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01450345	NCT01450345	A1	A1
3078	University of Manitoba (2008): AOC PG2007 - The Effects of Peri-operative Pregabalin Administration on Post-operative Analgesia in Patients Undergoing Coronary Bypass Grafting - WHO ICTRP (NCT00623285). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00623285	NCT00623285	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3079	Pfizer (2008): 1008-000-167 - Pregabalin BID Add-on Trial: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Single-Center Sleep EEG Study in Patients With Partial Seizures and Sleep Disturbance Part B: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study of Pregabalin Add-on Treatment - WHO ICTRP (NCT00643136). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643136	NCT00643136	A4	A4
3080	Federal University of SÃ£o Paulo (2011): pregabalin - Effect of Preoperative Pregabalin on Pain Intensity and Interleukin-6 Levels in Living Donor Kidney - WHO ICTRP (NCT01529190). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01529190	NCT01529190	A1	A1
3081	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2012): TASMC-08-WAA-024811-TLV - Pre- Versus Post-Incisional Pregabalin for Postoperative Pain Control - WHO ICTRP (NCT01614236). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614236	NCT01614236	A1	A1
3082	Pfizer (2005): 1008-012 - Pregabalin Open-Label, Multicenter Add-On Trial Following a 4-Day Double-Blind Transition Period to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00141245). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141245	NCT00141245	A5	A5
3083	Pfizer (2005): A0081079 - Pregabalin Add-On Titration Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin (150 mg - 600 mg/Day) Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00141258). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141258	NCT00141258	A7	A7
3084	Pfizer (2008): A0081068 - An Open Label, Non-comparative, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00631943). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631943	NCT00631943	A1	A1
3085	Sunnybrook Health Sciences Centre (2008): 2008-PFE-01 - The Short and Long Term Effects of Perioperative Pregabalin Use on Functional Rehabilitation, Pain Outcomes and Anxiety Following Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT00762099). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00762099	NCT00762099	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3086	Radboud University (2008): 80-82310-98-8612 - A Randomised Controlled Trial in the Palliative Setting Regarding Off-Label Medication: Investigating the Efficiency of Amitriptyline Versus Pregabalin From a Societal Perspective - WHO ICTRP (NCT00740571). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00740571	NCT00740571	A1	A1
3087	Erasmus Medical Center (2008): pregabalin RCT - Chronic Pain Management After Herniorraphy:Pregabalin vs Placebo. A Double-blinded Randomised Controlled Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT00772291). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00772291	NCT00772291	A1	A1
3088	Pfizer (2005): A0081012 - An 8-Week Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible Dose Study Of Pregabalin (300-600 Mg/Day) And Venlafaxine XR (75-225 Mg/Day) For The Acute Treatment Of DSM-IV Generalized Anxiety Disorder In Outpatients - WHO ICTRP (NCT00151450). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00151450	NCT00151450	A1	A1
3089	Pfizer (2005): A0081004 - A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of the Time to Onset of Pain Relief in Subjects With Post Therapeutic Neuralgia (PHN) Treated With Pregabalin (150 - 600 Mg/Day Flexible Optimized Dose or 300 Mg/Day Fixed Dose) or Placebo - WHO ICTRP (NCT00159666). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159666	NCT00159666	A1	A1
3090	Universidad de Granada (2008): TZD-PGB-2008 - Open Label Trial Concerning the Effectiveness of Trazodone in the Treatment of Fibromyalgia (Phase I) and Its Augmentation With Pregabalin in Trazodone Partial Responders (Phase II) - WHO ICTRP (NCT00791739). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00791739	NCT00791739	A1	A1
3091	Forest Laboratories (2009): RG8-MD-02 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of the Safety and Efficacy of RGH-896 in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00838799). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00838799	NCT00838799	A1	A1
3092	KunWha Pharmaceutical Co., Ltd. (2013): KW21052_P3 - Randomized, Double-blinded, Double-dummy, Active-controlled, Multi-center Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of KW21052 for 8 Weeks Compared to Pregabalin (Lyrica) in the Diabetic Patients With Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT01863810). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01863810	NCT01863810	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3093	Boehringer Ingelheim (2014): 1320.3 2012-005691-33 - Effectiveness of Two Different Doses of BI 1026706 on the Overall Peak-to-Peak (PtP) N2/P2-component Amplitude of Laser (Somatosensory, Radiant-heat) Evoked Potentials (LEP) in UVB (Ultraviolet)-Irradiated Skin in Healthy Male Volunteers (a Single-blinded, Randomised, Placebo-controlled, Single-dose, Five-way Crossover Study) - WHO ICTRP (NCT02037165). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02037165	NCT02037165	A1	A1
3094	Shaare Zedek Medical Center (2010): 111.CT.IL - Efficacy of Pregabalin in the Management of Chronic Uremic Pruritus - WHO ICTRP (NCT01073501). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073501	NCT01073501	A1	A1
3095	Shahid Beheshti Medical University (2010): 8877 - The Effect of Gabapentin (Neurentin) and Pregabalin (Lyrica) in Pain Reduction After Photorefractive Keratectomy - WHO ICTRP (NCT01122004). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01122004	NCT01122004	A1	A1
3096	Ju Seok Ryu (2014): NeuropathicPain - Symptom-Based Treatment for Neuropathic Pain in Spinal Cord Injured Patients, Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02180880). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180880	NCT02180880	A1	A1
3097	Dexa Medica Group (2014): BE.293/EQL/2013 - Bioequivalence Study of 150 mg Pregabalin Capsules Produced by PT Dexa Medica in Comparison With the Comparator Product (LyricaÂ® Capsule 150 mg, Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany) - WHO ICTRP (NCT02233777). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02233777	NCT02233777	A3	A3
3098	Pfizer (2009): A0081225 - An Open-Label, Multiple-Dose, Randomized, Crossover Study In Healthy Volunteers To Investigate The Pharmacokinetics Of Three Dose Strengths Of Pregabalin Controlled Release Formulations Administered Following An Evening Meal As Compared To The Immediate Release Formulation - WHO ICTRP (NCT01009541). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01009541	NCT01009541	A1	A1
3099	University of Bergen (2009): 2008-007490-20 - The Impact of Pain on Behavioural Disturbances in Patients With Moderate and Severe Dementia. A Cluster Randomized Trial - WHO ICTRP (NCT01021696). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01021696	NCT01021696	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3100	Pfizer (2005): A0081060 - A 13 Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 4 Trial of Pregabalin (CI-1008, 600 mg/Day) for Relief of Pain in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00159679). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00159679	NCT00159679	A1	A1
3101	Pfizer (2005): A0081077 - A 14-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of Pregabalin Twice Daily In Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00230776). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00230776	NCT00230776	A1	A1
3102	Pfizer (2010): A0081184 - Randomized Double-Blind, 12-Week Study Of Pregabalin In Subjects With Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT01061372). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01061372	NCT01061372	A1	A1
3103	Singapore General Hospital (2010): #2006/072/A - Open Labelled Study of Pregabalin in the Treatment of Neuropathic Pain in Cervical Myeloradiculopathy (Pregabalin and Radicular Pain Study (PARPS)) - WHO ICTRP (NCT01061697). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01061697	NCT01061697	A1	A1
3104	Pfizer (2006): A0081078 - A 12-Week, Open-Label, Safety Trial Of Pregabalin In Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00282997). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00282997	NCT00282997	A1	A1
3105	University of Manitoba (2006): MS_B2005:168 - A Comparative Single Center, Randomized Neuropathic Pain Assessment Study Involving Patients With Clinically Definite Multiple Sclerosis (MS) Receiving Treatment With Either Pregabalin or Paroxetine - WHO ICTRP (NCT00291148). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00291148	NCT00291148	A1	A1
3106	UniversitÃ© de Sherbrooke (2010): CRC09-014 - Effect of Preoperative Pregabalin on Propofol Induction Dose - WHO ICTRP (NCT01158859). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01158859	NCT01158859	A3	A3
3107	Osteoporosis Medical Center, Beverly Hills, CA (2010): SLS2009001 - Fixed Versus Flexible Dosing of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT01226667). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01226667	NCT01226667	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3108	Wilford Hall Medical Center (2010): FWH20100004H - A Comparison of Pregabalin (LyricaÂ®) to Placebo in Postoperative Pain Relief of Patients Status-post Photorefractive Keratectomy: A Double-masked Randomized Prospective Study - WHO ICTRP (NCT01097577). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01097577	NCT01097577	A1	A1
3109	Universitair Ziekenhuis Brussel (2010): vubmtmoensLIIRA - Functional Imaging of the Therapeutic Effect of Pregabalin in Treatment for Neuropathic Pain in Patients With Diabetic Polyneuropathy Using Proton MR Spectroscopy - WHO ICTRP (NCT01180608). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01180608	NCT01180608	A1	A1
3110	Pfizer (2015): 2014-004468-39 B3291010 - A Double Blind, Double Dummy, Randomized, Placebo-controlled, 5 Period Cross-over Study To Examine The Effect Of Pf-05089771 Alone And In Combination With Pregabalin On Evoked Pain Endpoints In Healthy Volunteers Using Pregabalin And Ibuprofen As Positive Controls - WHO ICTRP (NCT02349607). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02349607	NCT02349607	A1	A1
3111	Ilkka Helenius (2015): 05012015 - EFFECT OF PREGABALIN ON IMMEDIATE POSTOPERATIVE AND LONGTERM PAIN AND SPINAL MONITORING IN CHILDREN UNDERGOING INSTRUMENTED SPINAL SURGERY. A placebo-controlled randomized clinical trial - WHO ICTRP (2015-000072-99). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000072-99-FI	2015-000072-99	A1	A1
3112	Prince of Songkla University (2010): EC 52 -234-08-1-2 - Perioperative Administration of Pregabalin in Patients Undergoing Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Does it Help to Relieve Postoperative Pain? - WHO ICTRP (NCT01242332). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01242332	NCT01242332	A1	A1
3113	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2010): 0368-10-TLV - Mechanism-based Choice of Therapy: Can Treatments Success in Fibromyalgia Patients be Coupled to Psychophysical Pain Modulation Profile? - WHO ICTRP (NCT01268631). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01268631	NCT01268631	A1	A1
3114	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2006): DK65209-CPCRN-2 (IND) - A Randomized, Placebo-controlled Multi-center Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) - WHO ICTRP (NCT00371033).	NCT00371033	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00371033			
3115	Glostrup University Hospital, Copenhagen (2006): SM4-05 - Effect of Paracetamol Versus Paracetamol Combined With Pregabalin Versus Paracetamol Combined With Pregabalin and Dexamethasone on Pain and Opioid Requirements in Patients Scheduled for Tonsillectomy - WHO ICTRP (NCT00378547). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00378547	NCT00378547	A1	A1
3116	Pfizer (2011): A0081238 - An Open-Label, Single-Dose, Randomized, Four-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Effects Of Caloric Content And Time Of Dosing On The Pharmacokinetics Of Pregabalin Controlled Release Formulation As Compared To The Immediate Release Formulation - WHO ICTRP (NCT01291524). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01291524	NCT01291524	A1	A1
3117	Pfizer (2011): A0081256 - Open-Labeled European Study To Support The Early Identification Of Patients With Chronic Neuropathic Low Back Pain In Primary Care And To Assess The Effectiveness And Tolerability Of Pregabalin In This Population - WHO ICTRP (NCT01298466). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01298466	NCT01298466	A1	A1
3118	Pfizer (2007): A0081178 - Non-Interventional Study In Patients With Peripheral Or Central Neuropathic Pain Undergoing Symptomatic Treatment With Lyrica - WHO ICTRP (NCT00541476). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541476	NCT00541476	A1	A1
3119	Associazione Progetto Oncologia UMAN.A (2008): EudraCT Number 2007-005222-69 NEUROPAIN01 - Randomized Phase II Trial Evaluating Activity and Tolerability of Fixed Dose of Oxycodone and Increasing Dose of Pregabalin Versus Increasing Dose of Oxycodone and Fixed Dose of Pregabalin for the Treatment of Oncological Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00637975). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00637975	NCT00637975	A1	A1
3120	Pfizer (2011): A0081188 - An Open-Label, Single-Dose, Randomized, Four-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Investigate The Pharmacokinetics Of Pregabalin Controlled Release Formulation Administered At Lunch Following Various Caloric Intakes As Compared To The Immediate Release Formulation - WHO ICTRP (NCT01270815). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01270815	NCT01270815	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3121	Pfizer (2011): A0081245 - A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety And Efficacy Study Of Once Daily Controlled Release Pregabalin In The Treatment Of Patients With Fibromyalgia (Protocol A0081245) - WHO ICTRP (NCT01271933). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271933	NCT01271933	A1	A1
3122	Baylor College of Medicine (2007): H-19086 - A 17 Week, Investigator-initiated, Single-center, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Cross-over Trial of Pregabalin in Essential Tremor - WHO ICTRP (NCT00646451). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00646451	NCT00646451	A1	A1
3123	Kyungpook National University (2016): 2015-03-037-001 - The Effect of Pregabalin on Pain of Propofol Injection - WHO ICTRP (NCT02668094). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668094	NCT02668094	A1	A1
3124	Rush University Medical Center (2011): GA0082BY - Does Pregabalin Improve Symptoms of Anxiety in Patients With Epilepsy? A Comparison With Sertraline - WHO ICTRP (NCT01309074). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309074	NCT01309074	A3	A3
3125	Bristol-Myers Squibb (2011): 2010-023042-70 CN169-001 - A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo and Active-controlled, Cross-over Study of the Efficacy and Safety of BMS-954561 in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP) - WHO ICTRP (NCT01314222). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314222	NCT01314222	A1	A1
3126	Pfizer (2008): A0081056 - A 13-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Monotherapy Trial of Pregabalin (BID) in Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00645398). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00645398	NCT00645398	A1	A1
3127	Aalborg Universitetshospital (2008): A0081172/8967 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Clinical and Experimental Pilot Study of Pregabalin in Patients With Chronic Pancreatitis - WHO ICTRP (NCT00755573). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00755573	NCT00755573	A1	A1
3128	Newton-Wellesley Hospital (2011): N11-507 - Fibromyalgia of Less Than One Year Duration in Primary Care: Treatment Response in a Double Blind, Placebo Controlled Study of Pregabalin - WHO ICTRP (NCT01397006). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01397006	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397006			
3129	Yuhan Corporation (2011): YCD207 - Randomized,Open-label,Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetic Characteristics of Pregabalin According to Different Controlled Released Formulations in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01420913). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420913	NCT01420913	A1	A1
3130	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2015): HRPRBL-PHN - Efficacy and Safety of Pregabalin Sustained Release Tablet for Postherpetic Neuralgia -A Multicenter,Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02868801). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868801	NCT02868801	A1	A1
3131	Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd. (2016): HR-PRBL-FM - The Efficacy and Safety of Pregabalin Release Tablets for the Treatment of Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT02868814). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868814	NCT02868814	A1	A1
3132	Larissa University Hospital (2011): UHL25872/ 08/17/09 - Preoperative Use of Pregabalin and Analgesia Levels After Laparoscopic Cholecystectomy - WHO ICTRP (NCT01321801). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321801	NCT01321801	A1	A1
3133	Chulalongkorn University (2011): anesTKA08 - Comparison of Analgesic Efficacy Among Pregabalin, Celecoxib, Pregabalin With Celecoxib and Placebo After Total Knee Arthroplasty Under Intrathecal Morphine - WHO ICTRP (NCT01344213). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344213	NCT01344213	A1	A1
3134	St. Michael's Hospital, Toronto (2011): REB-10-388 - Effects of Perioperative Low-dose Pregabalin on Post-craniotomy Pain: A Two-centre Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01591980). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591980	NCT01591980	A1	A1
3135	GL Pharm Tech Corporation (2012): GLA5PR-101 - A Randomized, Open-label, 3-way Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A Pregabalin GLARS Tablet 150mg With Immediate Release Formulation and to Assess The Effect of High Fat Diet in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01635751). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01635751	NCT01635751	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3136	IWK Health Centre (2008): IWK-4101-2007 - A Randomized, Placebo Controlled Trial of Pregabalin for Post-operative Pain in Women Undergoing Abdominal Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT00781131). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00781131	NCT00781131	A1	A1
3137	Ottawa Hospital Research Institute (2009): PSI2008525 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Assess the Safety and Efficacy of the Perioperative Administration of Pregabalin in Reducing the Incidence of Postoperative Delirium and Improving Acute Postoperative Pain Management - WHO ICTRP (NCT00819988). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819988	NCT00819988	A1	A1
3138	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2005): SM3-05 - Effect of paracetamol versus paracetamol combined with pregabalin versus paracetamol combined with pregabalin and dexamethason on pain and opioid requirements in patients scheduled for a primary total hipreplacement - WHO ICTRP (2005-002483-28). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002483-28-DK	2005-002483-28	A1	A1
3139	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2011): TASMC-11-HF-0248-11-CTIL - Pre- vs. Post-incisional Pregabalin for Postoperative Pain Attenuation and Analgesics Spare in Orthopedic Oncologic Patients: A Comparative, Randomized, Double Blind Study Protocol - WHO ICTRP (NCT01359059). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359059	NCT01359059	A1	A1
3140	Oslo University Hospital (2011): 2011/1380-1 - Pregabalin Has Additive Analgesic and Ventilatory Depressive Effects in Combination With Remifentanil - WHO ICTRP (NCT01419405). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01419405	NCT01419405	A1	A1
3141	Lothian Health Board (LHB) (UK) (2008): PBT 2007-3/10 - Double-blind randomised controlled trial of pregabalin versus placebo in conjunction with palliative radiotherapy for malignant bone pain - WHO ICTRP (ISRCTN66947249). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN66947249	ISRCTN66947249	A1	A1
3142	Analgesic Solutions (2012): ALPMF-0007-2012 - Evaluation of the Impact of Subject and Staff Training on the Pregabalin vs. Placebo Difference in Subjects With Painful Diabetic Neuropathy (PDN) - WHO ICTRP (NCT01770964). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01770964	NCT01770964	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3143	Unimed Pharmaceuticals (2013): H-1212-030-449 UMPT-1 - A Randomized,Open-label,Six-sequence,Three-period,Three-treatment,Multiple Dosing Clinical Trial to Investigate the Pharmacokinetic Drug Interaction Between Pregabalin and Thioctic Acid After Oral Administration in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT01808300). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01808300	NCT01808300	A1	A1
3144	SK Life Science (2009): CARISNPP2003 CR015973 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of Carisbamate in the Treatment of Neuropathic Pain in Diabetic Peripheral Neuropathy Followed by a Blinded Extension Phase - WHO ICTRP (NCT00870454). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870454	NCT00870454	A1	A1
3145	Capital District Health Authority, Canada (2009): Pregabalin and SCI-Short - Can Pregabalin Prevent the Development of Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury? A Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT00879021). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00879021	NCT00879021	A1	A1
3146	Medical University of Graz (2009): PregabaNeph - Effect of Preoperative Pregabalin Administration on the Postoperative Opioid Consumption in Patients Undergoing Nephrectomy - WHO ICTRP (NCT00957177). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00957177	NCT00957177	A1	A1
3147	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2009): PC 2010-001 - Efficacy of Perioperative Pregabalin in Reducing the Incidence of Chronic Neuropathic Pain and Postthoracotomy Syndrome. - WHO ICTRP (NCT00967135). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967135	NCT00967135	A1	A1
3148	National Taiwan University Hospital (2013): 201301065MINB T-NTUH-8407 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo and Active-controlled Study of Pregabalin for the Treatment of Uremic Pruritus - WHO ICTRP (NCT01852318). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01852318	NCT01852318	A1	A1
3149	IlDong Pharmaceutical Co Ltd (2014): ID-PRSD-1201 - A Randomized, Open-label, 3-way Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A Pregabalin Controlled Release Tablet 300mg With Immediate Release Formulation and to Assess the Effect of High Fat Diet in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02103686). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103686	NCT02103686	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3150	Poitiers University Hospital (2012): GABAPAC - Comparing the Efficacy of Pregabalin and Hydroxyzine on the Anxiety Score - WHO ICTRP (NCT01675986). Stand des Eintrags: 02.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01675986	NCT01675986	A1	A1
3151	University of Otago (2017): None - Using brain rhythms to assess anti-anxiety drug action in healthy adult volunteers - WHO ICTRP (ACTRN12617000008325). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000008325	ACTRN12617000008325	A1	A1
3152	Northwestern University (2010): STU00025229 - Analgesic Effect of Pregabalin in Patients Undergoing Total Abdominal Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT01466101). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466101	NCT01466101	A1	A1
3153	Mansoura University (2012): R/49 - Does Pregabalin Reduce the Sevoflurane Requirement During Laparoscopic Cholecystectomy? Mansoura University Hospitals Experience. - WHO ICTRP (NCT01571804). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01571804	NCT01571804	A1	A1
3154	Queen's University (2009): ANAE 153-09 - A Multicenter Prospective Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Assessing the Effect of Perioperative Pregabalin on the Incidence of Chronic Post Thoracotomy Pain Syndrome - WHO ICTRP (NCT00998816). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00998816	NCT00998816	A1	A1
3155	Oslo University Hospital (2010): 2009/1286-1 - Perioperative Administration of Pregabalin in Laparoscopic Living Donor Nephrectomy (L-LDN) - an Adjuvance to Peroral Analgetic Treatment - a Randomized Controlled Study - WHO ICTRP (NCT01059331). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059331	NCT01059331	A1	A1
3156	Pfizer (2014): 2014-003015-12 B7431003 - A Double Blind, Double Dummy, Randomized, Placebo-controlled, 4 Period Cross-over Study To Examine The Effect Of Pf-06372865 On Evoked Pain Endpoints In Healthy Volunteers Using Pregabalin As A Positive Control - WHO ICTRP (NCT02238717). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02238717	NCT02238717	A1	A1
3157	Pfizer (2014): 2014-003553-34 B5261005 - A Double Blind, Double Dummy, Randomized, Placebocontrolled, 5 Period Cross-over Study To Examine The Effect of Pf-06273340 On Evoked Pain Endpoints In Healthy Volunteers Using Pregabalin And Ibuprofen As Positive Controls - WHO ICTRP (NCT02260947). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02260947	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260947			
3158	GL Pharm Tech Corporation (2012): GLA5PR-102 - A Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A Pregabalin GLARS Tablet 150mg and Immediate Release Formulation After Multiple Dosing Under Fed Condition in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01638273). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01638273	NCT01638273	A1	A1
3159	Purdue Pharma LP (2012): VND2002 - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Evaluating the Analgesic Efficacy and Safety of V116517 in Subjects With Moderate to Severe Chronic Pain Due to Postherpetic Neuralgia (PHN) - WHO ICTRP (NCT01688947). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688947	NCT01688947	A1	A1
3160	Baskent University (2017): Nil known - Comparison of pregabalin and pregabalin+ intravenous ibuprofen for preemptive (before the procedure) analgesia for laparoscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (ACTRN12617000260325). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000260325	ACTRN12617000260325	A2	A2
3161	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A0081041 - A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN CHILDREN 4 -16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES - WHO ICTRP (2010-020852-79). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020852-79-CZ	2010-020852-79	A1	A1
3162	Yonsei University (2010): 4-2009-0506 - The Effect of Pregabalin and Dexamethasone on Acute and Chronic Pain After Lumbar Spinal Surgery - WHO ICTRP (NCT01168531). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01168531	NCT01168531	A1	A1
3163	Pfizer (2010): A0081198 - An Open-Label, Multiple-Dose, Randomized, 3-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Determine The Steady-State Pharmacokinetics Of The 165 Mg And 330 Mg Dose Strengths Of Pregabalin Controlled Release Formulations Administered Following An Evening Meal And 150 Mg Of The Immediate Release Formulation Administered Twice Daily - WHO ICTRP (NCT01202422). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202422	NCT01202422	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3164	GL Pharm Tech Corporation (2014): GLA5PR-103 - A Randomized, Open, Single-dose, 3-treatment, 3-period, 6-sequence Crossover Study in Healthy Male Subjects to Evaluate the Pharmacokinetics of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet 150mg and LYRICAÂ® Capsule 75mg - WHO ICTRP (NCT02326987). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02326987	NCT02326987	A1	A1
3165	McMaster University (2009): 07-181 - Pregabalin vs. Placebo as an Add on for Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Limb Managed by Stellate Ganglion Block - WHO ICTRP (NCT00891397). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00891397	NCT00891397	A1	A1
3166	Attikon Hospital (2012): PRGCWI1 - Perioperative Pregabalin and Continuous Wound Infusion for Pain Control Following Thoracotomy - WHO ICTRP (NCT01726205). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726205	NCT01726205	A1	A1
3167	Hospital de Clinicas de Porto Alegre (2013): 120128 - Study of the Brain With Optic Functional Neuroimaging in Patients With Chronic Pain Using Transcranial Direct Current Stimulation - WHO ICTRP (NCT01904097). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01904097	NCT01904097	A1	A1
3168	Pharmaleads SA (2014): PL37-C03-2013 - A 4 week phase 2a, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled add-on study into safety, tolerability and efficacy of 200 mg t.i.d. of PL37 in patients with peripheral neuropathic pain of diabetic origin treated with pregabalin or gabapentin. - WHO ICTRP (2013-004876-37). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004876-37-GB	2013-004876-37	A1	A1
3169	West China Hospital, Sichuan university (7-13): - Efficacy and safety of pregabalin for the treatment of postoperative pain in ERAS total knee arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (ChiCTR-INR-16008834). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16008834	ChiCTR-INR-16008834	A1	A1
3170	Pfizer (2010): A0081215 - An Open-Label, Multiple-Dose, Randomized, 2-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Determine The Steady-State Pharmacokinetics Of The 82.5 Mg Pregabalin Controlled Release Formulation Administered Following An Evening Meal Relative To The 25 Mg Of The Immediate Release Formulation Administered Three Times Daily - WHO ICTRP (NCT01202435). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202435	NCT01202435	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3171	Pfizer (2011): A0081228 - The Pharmacokinetics Of Pregabalin Controlled Release Formulation In Fed State Compared To The Controlled Release And Immediate Release Formulations In The Fasted State - WHO ICTRP (NCT01321671). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01321671	NCT01321671	A1	A1
3172	Assaf-Harofeh Medical Center (2013): 105/13 WS1826148 - Exploratory Study on the Use of Pregabalin for the Treatment of Taxol Related Arthralgia-Myalgia - WHO ICTRP (NCT02024568). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02024568	NCT02024568	A1	A1
3173	Aga Khan University (2014): 173-SUR-ERC-10 - Gabapentin vs. Pregabalin for Post Operative Pain in Lumbar Microdiscectomy: a Randomized Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT02120703). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120703	NCT02120703	A1	A1
3174	Department of pain, the first affiliated hospital of Nanchang University (5-13): - Auxiliary treatment of the calcium channel alpha2-garma subunit inhibitors for postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-12002171). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002171	ChiCTR-TRC-12002171	A1	A1
3175	Dept. of Anaesthesia, Medical University of Vienna (2006): Pregab1 - Does Pregabalin reduce preoperative anxiety: a placebo controlled study - WHO ICTRP (2006-002890-31). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002890-31-AT	2006-002890-31	A1	A1
3176	Pfizer (2011): A0081197 - A Phase 1, Open-Label, Randomized, Cross-Over Study to Evaluate the Effects of Multiple Doses of Erythromycin on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Pregabalin Controlled Release in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01342198). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342198	NCT01342198	A1	A1
3177	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01587339). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
3178	Sunovion Pharmaceuticals Europe Ltd (2012): D8450055 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover, two-part study investigating the pharmacodynamic effect of DSP-2230 using the ID Capsaicin and UVB models in healthy male subjects, using pregabalin and ibuprofen lysine as positive controls. - WHO ICTRP (ISRCTN80154838). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	ISRCTN80154838	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80154838			
3179	Leiden University Medical Center (2015): ANST2015_1 - Shifting pain modulation towards anti-nociceptivity: Mechanism-specific pharmacological prevention of post sternotomy pain: the MASTER study - MASTER - WHO ICTRP (2014-005701-20). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005701-20-NL	2014-005701-20	A1	A1
3180	GrÃ¼nenthal GmbH (2013): KF6005/08 NCT01939366 - Efficacy, safety and tolerability of multiple doses of oral cebranopadol in subjects with moderate to severe chronic pain due to diabetic peripheral neuropathy - WHO ICTRP (2013-000473-68). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000473-68-AT	2013-000473-68	A1	A1
3181	Tel-Aviv Sourasky Medical Center (2012): TASMC-08-WAA-016512-TLV - Peri-incisional Pregabalin for Postoperative Pain Attenuation and Analgesics Spare in Elective Neurosurgical Patients: A Randomized, Comparative, Placebo-controlled, Double Blind Study - WHO ICTRP (NCT01612832). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01612832	NCT01612832	A1	A1
3182	IlDong Pharmaceutical Co Ltd (2014): ID-PRMD-1202 - A Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A Pregabalin Controlled Release Tablet 300mg and Immediate Release Formulation After Multiple Dosing Under Fasted Condition in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT02103647). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02103647	NCT02103647	A1	A1
3183	Yale University (2005): DPMC NIDA-18197-3 P50DA018197-03 - The Effects of GABA Medications on Cocaine Responses in Humans - WHO ICTRP (NCT00142883). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00142883	NCT00142883	A1	A1
3184	Merck Sharp & Dohme Corp. (2009): 0000-115 2009_515 - Qualification of Single Dose Administration of Analgesic Therapy in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain in Patients With Painful Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00837941). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00837941	NCT00837941	A1	A1
3185	Pfizer (2005): 1008-114 - Pregabalin Open-Label Add-On Trial: An Open-Label, Multicenter Follow-On Study to Determine Long-Term Safety and Efficacy in Patients With Partial Seizures. - WHO ICTRP (NCT00150293). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00150293	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150293			
3186	Pfizer (2010): A0081239 - An Open-Label, Single-Dose, Randomized, Four-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Investigate The Pharmacokinetics Of Pregabalin Controlled Release Formulation Administered Following Various Caloric Intakes As Compared To The Immediate Release Formulation - WHO ICTRP (NCT01080612). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080612	NCT01080612	A1	A1
3187	University of Texas Southwestern Medical Center (2014): 102010-086 - Effects of Oral Pregabalin Versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Mastectomy - WHO ICTRP (NCT02213445). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213445	NCT02213445	A1	A1
3188	GL Pharm Tech Corporation (2014): GLA5PR-104 - A Randomized, Open-label, Single Dose, Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetics Dose Proportionality of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02327000). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327000	NCT02327000	A1	A1
3189	Mansoura University (2015): MUH-ANES-2013-10 - Comparative Effectiveness of Newer Antidepressants in Combination With Pregabalin for Fibromyalgia Syndrome: A Controlled Randomized Study - WHO ICTRP (NCT02451475). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451475	NCT02451475	A1	A1
3190	University of Toronto (2008): Dao-Watson Pregabalin - Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Orofacial Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00852436). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00852436	NCT00852436	A1	A1
3191	Yonsei University (2015): 4-2014-0907 - Effect of Oral Pregabalin on Hyperalgesia and Post-operative Pain in Patients Undergoing Nephrectomy Surgery: Sex Differential Study - WHO ICTRP (NCT02340455). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02340455	NCT02340455	A1	A1
3192	Mansoura University (2012): R/60 - Efficacy of Preoperative Pregabalin on the Post-caesarean Pain; a Dose-response Study - WHO ICTRP (NCT01719705). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01719705	NCT01719705	A1	A1
3193	Pfizer (2005): A0081015 - Pregabalin in Partial Seizures (PREPS) Extension Study: An 18-month Follow-on Open-label, International, Multicenter Add-on Therapy Trial -	NCT00143130	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	WHO ICTRP (NCT00143130). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143130			
3194	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia (2015): 1601 gluta-aos - Magnesium Oral Supplementation to Reduce Pain in Patients With Severe Peripheral Arterial Occlusive Disease: The MAG-PAPER Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02455726). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02455726	NCT02455726	A1	A1
3195	Assiut University (2016): 266 - Analgesic Efficacy and Safety of Peri-operative Pregabalin Following Radical Cystectomy, a Prospective,Randomized, Double-blinded, Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02724293). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02724293	NCT02724293	A1	A1
3196	Mayo Clinic (2014): 11-005542 NCI-2011-03646 P30CA015083 RC11C3 - RC11C3, Pilot Placebo-Controlled Evaluation of Pregabalin as a Means to Prevent the Paclitaxel-Associated Acute Pain Syndrome - WHO ICTRP (NCT02166385). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166385	NCT02166385	A1	A1
3197	Asian Institute of Gastroenterology, India (2012): AIG-PAN-2012-1 - Evaluation of Efficacy of Combination of Pregabalin and Antioxidant in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: a RCT - WHO ICTRP (NCT01528540). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01528540	NCT01528540	A1	A1
3198	Vesa Kontinen (2016): PAIKIPAIN - Targeted pain management based on patient specific risk assesment in ambulatory surgery - WHO ICTRP (2015-004515-20). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004515-20-FI	2015-004515-20	A1	A1
3199	The Catholic University of Korea (2015): Duloxetine - Effects of Duloxetine on Pain Relief After Total Knee Arthroplasty in Central Sensitization Patient : A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial - WHO ICTRP (NCT02600247). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600247	NCT02600247	A1	A1
3200	Yungjin Pharm. Co., Ltd. (2013): YJ7-401 - A Randomized, Double-Blind, Comparative, Multi-Center, Phase ? Clinical Trial to Evaluate Efficacy of ?Opast Tablet?for Neurologic Claudication in Patients With Lumbar Spinal Stenosis - WHO ICTRP (NCT01888536). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01888536	NCT01888536	A1	A1
3201	Taipei Veterans General Hospital, Taiwan (2016): 2015-10-001BC2015-11-001AC002B - Neurologic Signatures of	NCT02747940	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Chronic Pain Disorders - WHO ICTRP (NCT02747940). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747940			
3202	Kyungpook National University (2016): 2014-05-027 - The Effect of Pregabalin on the Spinal Anesthesia: Randomized Controlled Placebo Study - WHO ICTRP (NCT02690506). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690506	NCT02690506	A1	A1
3203	Baskent University (2017): none - Effect of pregabalin given preoperatively on the tourniquet induced ischemia-reperfusion injury during total knee arthroplasty surgery - WHO ICTRP (ACTRN12617001207303). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001207303	ACTRN12617001207303	A1	A1
3204	Pfizer Worldwide Research and Development (2012): A0081181 - A MULTIPLE DOSE PHARMACOKINETIC OPEN-LABEL STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) IN HEALTHY LACTATING WOMEN - WHO ICTRP (2012-003197-57). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003197-57-BE	2012-003197-57	A1	A1
3205	Emory University (2014): IRB00069871 - Comparison of Gabapentin and Pregabalin for Cervical and Lumbar Radicular Pain - WHO ICTRP (NCT02064790). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064790	NCT02064790	A1	A1
3206	Centre for Addiction and Mental Health (2015): 079-2014 - Evaluation of Pregabalin's Abuse Liability and Its Effects on Benzodiazepine Withdrawal Symptoms in Inpatients Undergoing Medically Assisted Benzodiazepine Withdrawal - WHO ICTRP (NCT02423018). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423018	NCT02423018	A1	A1
3207	Legacy Health System (2013): H001 - A Randomized Placebo-Controlled Study of Whether Pre-operative Pregabalin 300 mg Will Improve Pain Control in Patients Undergoing Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass (Bariatric Surgery) - WHO ICTRP (NCT01801189). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801189	NCT01801189	A1	A1
3208	Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital (2013): EHBHKY2013-001-09 - A Randomized Placebo-Controlled Study of Whether Pre-operative Pregabalin 150 mg Will Improve Pain Control in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Partial Hepatectomy - WHO ICTRP (NCT01923948). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923948	NCT01923948	A1	A1
3209	Larissa University Hospital (2012): 7/13-07-2011 - The Effects of Pregabalin on Acute and Chronic Postoperative	NCT01701921	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Pain After Cardiac Surgery - WHO ICTRP (NCT01701921). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701921			
3210	Dept. of Anaestesiology, University hospital in Glostrup (2008): SM1-04 - Effect of paracetamol versus paracetamol combined with pregabalin versus paracetamol combined with pregabalin and dexamethason on pain and opioid requirements in patients scheduled for abdominal hystrectomy. - WHO ICTRP (2004-005271-42). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005271-42-DK	2004-005271-42	A1	A1
3211	Research and Development, Barts and The London NHS Trust (2011): Reda 007583 - Prospective, double-blinded, randomised, placebo controlled trial of pre-emptive analgesia to prevent pain following sternotomy for cardiac surgery. - Preventing Pain After Heart Surgery. Version 2.0 - WHO ICTRP (2010-024462-21). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024462-21-GB	2010-024462-21	A1	A1
3212	Daiichi Sankyo Inc. (2016): DS1971-A-U202 - A Randomized Double-Blind Placebo and Active Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of DS-1971a for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain (DPNP) - WHO ICTRP (NCT02673866). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673866	NCT02673866	A1	A1
3213	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (2-23): - Clinical Research of Pregabalin in the Treatment of Moderate to Severe Cancer Pain - WHO ICTRP (ChiCTR-TTRCC-13003121). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TTRCC-13003121	ChiCTR-TTRCC-13003121	A1	A1
3214	Mahidol University (2014): Si594/2014 - Effects of Pre-operative Oral Pregabalin on Post Operative Morphine Consumption After Abdominal Hysterectomy With/Without Salpingo-oophorectomy Under Spinal Anesthesia With Intrathecal Morphine - WHO ICTRP (NCT02285010). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285010	NCT02285010	A1	A1
3215	Eastern Virginia Medical School (2016): 10-11-FB-0209 - A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Cross-over Study on the Effect of Pregabalin on Pain Related to Walking in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT02927951). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927951	NCT02927951	A1	A1
3216	Pfizer Inc./ Ann Arbor (2006): A0081100 - A 14 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PREGABALIN TWICE DAILY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA - WHO ICTRP (2006-000425-57). Stand des Eintrags: 02.11.2016.	2006-000425-57	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000425-57-DK			
3217	The First Affiliated Hospital of Nanchang University (8-10): - The clinical observation of Zheng Qing Fen Tong Ning in treating herpetic neuralgia - WHO ICTRP (ChiCTR-IPR-17012328). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17012328	ChiCTR-IPR-17012328	A1	A1
3218	Department of Medical Gastroenterology (2008): 28.04.2008 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP CLINICAL AND EXPERIMENTAL PILOTSTUDY OF PREGABALIN IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS - WHO ICTRP (2008-002671-27). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002671-27-DK	2008-002671-27	A1	A1
3219	Canadian Institutes of Health Research (Canada), Strategy for Patient-Oriented Research (SPOR), Chronic Pain Network (2017): ANAE-313-17 - Randomized controlled trial of a pregabalin-lipoic acid combination for the treatment of fibromyalgia - WHO ICTRP (ISRCTN14939460). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14939460	ISRCTN14939460	A1	A1
3220	Aalborg University Hospital, Aalborg Psychiatric Hospital, Centre for Psychosisresearch (2011): 2010-024488-42-PACS N20100097 - Pregabalin for anxiety comorbidity in patients with schizophrenia (PACS) - WHO ICTRP (2010-024488-42). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024488-42-DK	2010-024488-42	A1	A1
3221	Aristotle University of Thessaloniki (2013): WS1702721 - Efficacy of add-on pregabalin in the treatment of Generalized Anxiety Disorder comorbid with Major Depressive Disorder: a double-blind placebo-controlled study. - WHO ICTRP (2012-004062-17). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004062-17-GR	2012-004062-17	A1	A1
3222	Pfizer (2005): A0081037 - A 10-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin (150 mg - 600 mg/Day) Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Subjects With Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00141219). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00141219	NCT00141219	A1	A1
3223	Pfizer (2006): A0081046 - A Randomized, Comparative, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter, Monotherapy, Study Of Pregabalin (Lyrica) And Lamotrigine (Lamictal) In Patients With Newly Diagnosed Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00280059). Stand des Eintrags: 01.10.2017.	NCT00280059	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280059			
3224	Queen's University (Canada) (2011): ANAE-172-01 - Combination pharmacotherapy for the management of pain in fibromyalgia: a double-blind, randomised, placebo-controlled, four-period crossover trial - WHO ICTRP (ISRCTN20173707). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN20173707	ISRCTN20173707	A1	A1
3225	Canadian Institutes of Health Research (2017): PJT-148654 - Randomized controlled trial of a pregabalin-lipoic acid combination for the treatment of chronic neuropathic pain - WHO ICTRP (ISRCTN14577546). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14577546	ISRCTN14577546	A1	A1
3226	Pfizer (2005): A0081066 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Trial of Pregabalin Versus Placebo in the Treatment of Neuropathic Pain Associated With HIV Neuropathy. - WHO ICTRP (NCT00232141). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00232141	NCT00232141	A1	A1
3227	Pfizer (2005): A0081095 - An Open-Label, Extension Safety And Efficacy Trial Of Pregabalin In Subjects With Neuropathic Pain Associated With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00264875). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00264875	NCT00264875	A1	A1
3228	Pfizer (2006): A0081088 - Lyrica (Pregabalin) Administered As An Add-On Therapy For Partial Seizures (LEADER) An Open-Label, Multicenter Add-On Therapy Trial - WHO ICTRP (NCT00288639). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00288639	NCT00288639	A5	A5
3229	Eli Lilly and Company (2006): 10822 F1J-US-HMEZ - An Open-Label, Randomized Comparison of Duloxetine, Pregabalin, and the Combination of Duloxetine and Gabapentin Among Patients With Inadequate Response to Gabapentin for the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00385671). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00385671	NCT00385671	A1	A1
3230	Associate Professor Dr. Mohd Shahnaz Hasan (2017): Nil known - Randomised Controlled Trial of Perioperative Pregabalin as an Adjunct in Adolescent Idiopathic Scoliosis Surgery - effect on post-operative pain control and anxiety score - WHO ICTRP (ACTRN12617000889358). Stand des Eintrags: 04.07.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000889358	ACTRN12617000889358	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3231	University of Surrey Clinical Research Centre (2006): CRC 235 - A Double-blind, Randomised, Parallel Groups Investigation into the Effects of Pregabalin, Duloxetine and Amitriptyline on Aspects of Pain, Sleep, and Next Day Performance in Patients Suffering from Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (2006-003656-38). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003656-38-GB	2006-003656-38	A1	A1
3232	Asker & Baerum Hospital (2006): 2005-003229-20 - Analgetic and Anxiolytic Effect of Preoperative Pregabalin in Patients Undergoing Surgery of the Vertebral Columna - WHO ICTRP (NCT00353704). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00353704	NCT00353704	A1	A1
3233	Pfizer (2007): 2010-020731-39 A0081075 - A 12-month Open-label Extension Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Flexible Doses Of Pregabalin In Pediatric Patients With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00448916). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00448916	NCT00448916	A5	A5
3234	Pfizer (2006): A0081107 - A 17-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Trial Of Pregabalin For The Treatment Of Chronic Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury - WHO ICTRP (NCT00407745). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00407745	NCT00407745	A1	A1
3235	Pfizer (2007): A0081153 - A Multiple Dose, Randomized, Double-Blind Multicenter Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin Compared To Placebo In The Treatment Of Patients With Post-Surgical Pain From Hysterectomy - WHO ICTRP (NCT00468845). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00468845	NCT00468845	A1	A1
3236	Pfizer (2006): A0081063 - A 13-Week, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (150-600 Mg/Day) Using A Flexible Dosing Schedule In The Treatment Of Subjects With Central Post-Stroke Pain (CPSP) - WHO ICTRP (NCT00313820). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00313820	NCT00313820	A1	A1
3237	Pfizer (2006): A0081101 - A 12 Week, Open-Label, Safety Trial Of Pregabalin In Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00346034). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00346034	NCT00346034	A1	A1
3238	Pfizer (2007): A0081157 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Multi-Center Comparative Flexible-Dose Study Of Pregabalin Versus Levetiracetam As Adjunctive	NCT00537238	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Therapy To Reduce Seizure Frequency In Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00537238). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00537238			
3239	Pfizer (2007): A0081171 - A Randomized, Double Blind Multi Center Dose Ranging Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin Compared To Placebo In The Adjunctive Treatment Of Post Surgical Pain After Primary Inguinal Hernia Repair - WHO ICTRP (NCT00551135). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00551135	NCT00551135	A1	A1
3240	Pfizer (2006): A0081064 - A 9 Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Study Of Pregabalin (BID) In Subject With Posttraumatic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00292188). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292188	NCT00292188	A1	A1
3241	Pfizer (2006): A0081100 - A 14 Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of Pregabalin Twice Daily In Patients With Fibromyalgia. - WHO ICTRP (NCT00333866). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00333866	NCT00333866	A1	A1
3242	Pfizer (2007): A0081047 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter Efficacy And Safety Study Of Pregabalin (Lyrica) As Monotherapy In Patients With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00524030). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00524030	NCT00524030	A2	A2
3243	Pfizer (2007): A0081164 - An Open-Label Extension Safety And Efficacy Study Of Pregabalin (CI-1008) For Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00553280). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553280	NCT00553280	A1	A1
3244	Pfizer (2006): A0081092 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pregabalin in Subjects With Generalized Anxiety Disorder (GAD) Switching From Benzodiazepine Therapy. - WHO ICTRP (NCT00368745). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00368745	NCT00368745	A1	A1
3245	Pfizer (2006): A0081140 - An Open-Label, Multi-Center, Add-On Study Of Pregabalin (LYRICA) In Subjects With Refractory Partial Seizures Who Have Completed Studies 1008-010, 1008-035, 1008-114 Or 1008-164 - WHO ICTRP (NCT00372528). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372528	NCT00372528	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3246	Merck Sharp & Dohme Corp. (2007): 0000-072 2007_650 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Enriched-Enrollment, Randomized Withdrawal Study to Evaluate an Optimal Methodology for Conducting Proof of Concept Trials in Patients With Chronic Neuropathic Pain Syndromes Using Pregabalin as a Test Drug - WHO ICTRP (NCT00570310). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00570310	NCT00570310	A1	A1
3247	Duke University (2007): 2005-0003 7511-05-8 Pro00009557 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Center Study Designed to Assess the Effects of Pregabalin on Change in Patients With Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00573261). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00573261	NCT00573261	A1	A1
3248	Pfizer (2006): A0081097 - A Prospective, Open Label, Multi-Center, Study Of Pregabalin In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, HIV-Related Peripheral Neuropathic Pain And Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00407511). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00407511	NCT00407511	A1	A1
3249	Pfizer (2006): A0081103 - An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Pregabalin (150-600 mg/Day) in the Adjunctive Treatment of Patients With Generalized Anxiety Disorder (GAD) Who Have Not Optimally Responded to Existing Therapies(GAD) - WHO ICTRP (NCT00413010). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00413010	NCT00413010	A1	A1
3250	Pfizer (2006): A0081124 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of The Prevention And Treatment Of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Symptoms In Subjects With Advanced Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT00380874). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00380874	NCT00380874	A1	A1
3251	Pfizer (2006): A0081120 - A 13-Week, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Pregabalin In The Treatment Of Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00394901). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00394901	NCT00394901	A1	A1
3252	University of Rochester (2008): 16697 IIR#GA00818X - Lumbar Stenosis Outcomes Research (LUSTOR)- A Randomized, Double-blind, Cross-over Trial of Pregabalin vs. Diphenhydramine in Patients With Lumbar Spinal Stenosis and Neuropathic Low Back Pain - WHO ICTRP (NCT00638443). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00638443	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638443			
3253	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2008): CDR0000598191 NCCTG-N07C1 NCI-2012-02716 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Pregabalin for Alleviating Hot Flashes - WHO ICTRP (NCT00702949). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702949	NCT00702949	A1	A1
3254	Pfizer (2007): A0081121 - A Long-Term Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Pregabalin In The Treatment Of Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT00424372). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00424372	NCT00424372	A1	A1
3255	Pfizer (2007): A0081133 - A Multicenter, Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin In The Treatment Of Subjects With Post-Operative Pain Following Total Knee Arthroplasty (TKA) - WHO ICTRP (NCT00442546). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00442546	NCT00442546	A1	A1
3256	Pfizer (2006): A0081090 - Pregabalin In Partial Seizures (PREPS): An Open-Label, Multicenter Add On Therapy Trial. A Phase IV Open-Label Trial Using 150,300, 600 mg/Day Of Pregabalin - WHO ICTRP (NCT00407797). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00407797	NCT00407797	A5	A5
3257	Pfizer (2007): A0081074 - A Placebo-Controlled, Escalating Dose, Multiple Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of Pregabalin In Pediatric Patients With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00437281). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437281	NCT00437281	A1	A1
3258	Pfizer (2008): A0081160 - An Open-Label Multicenter Extension Study To Determine Long Term Safety And Efficacy Of Pregabalin (Lyrica) As Monotherapy In Patients With Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00596466). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00596466	NCT00596466	A2	A2
3259	XenoPort, Inc. (2008): 110448 - Study PXN110448: A Dose-response Study of XP13512, Compared With Concurrent Placebo Control and LYRICA(Pregabalin), in Subjects With Neuropathic Pain Associated Withdiabetic Peripheral Neuropathy (DPN) - WHO ICTRP (NCT00643760). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00643760	NCT00643760	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3260	Queen's University (2008): ANAE-139-08 - A Prospective, Randomized, Double Blinded, Placebo Controlled Pilot Study Assessing the Effect of Perioperative Pregabalin on the Incidence of Chronic Post Thoracotomy Pain Syndrome - WHO ICTRP (NCT00663962). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663962	NCT00663962	A1	A1
3261	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer (2008): 3151A4-2003 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pregabalin-Referenced, Parallel-Group, Adaptive Design Study of DVS SR in Adult Female Outpatients With Fibromyalgia Syndrome - WHO ICTRP (NCT00696787). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696787	NCT00696787	A1	A1
3262	Rush University Medical Center (2007): ABuv102007 - A Prospective, Randomized Controlled Trial on Perioperative Pregabalin to Reduce Late-onset Complex Regional Pain Syndrome After Total Knee Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT00558753). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558753	NCT00558753	A1	A1
3263	Pfizer (2008): A0081147 - Long Term Safety And Efficacy Study Of Pregabalin (Lyrica) In Subjects With Generalized Anxiety Disorder - WHO ICTRP (NCT00624780). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00624780	NCT00624780	A1	A1
3264	Pfizer (2007): A0081163 - Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Pregabalin (CI-1008) In The Treatment For Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00553475). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00553475	NCT00553475	A1	A1
3265	Merck Sharp & Dohme Corp. (2008): 0000-063 063 2007_661 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Pregabalin and Naproxen Sodium on Postoperative Pain After Bunionectomy - WHO ICTRP (NCT00601458). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601458	NCT00601458	A1	A1
3266	Eli Lilly and Company (2008): 11977 H8C-MC-LQBF - A Phase 2 Study of the Effects of LY545694, an iGluR5 Antagonist, in the Treatment of Subjects With Painful Diabetic Neuropathy. - WHO ICTRP (NCT00785577). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785577	NCT00785577	A1	A1
3267	Pfizer (2009): A0081165 - Effects Of Pregabalin On Sleep Maintenance In Subjects With Fibromyalgia Syndrome And Sleep Maintenance Disturbance: A Randomized Placebo-Controlled 2-Way Crossover Polysomnography Study -	NCT00883740	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	WHO ICTRP (NCT00883740). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00883740			
3268	Pfizer (2008): A0081104 - Prospective Randomized Double-Blind Study Of Sperm Production In Healthy Volunteers Receiving Pregabalin Or Placebo - WHO ICTRP (NCT00631696). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631696	NCT00631696	A1	A1
3269	Pfizer (2009): A0081208 - Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Pregabalin(CI-1008)In The Treatment Of Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00830167). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830167	NCT00830167	A1	A1
3270	Pfizer (2008): A0081186 - Randomized, Double Blind, 12-Month Study Of Pregabalin In Subjects With Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT00806026). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00806026	NCT00806026	A1	A1
3271	Pfizer (2009): A0081141 - A Methodology Study to Assess the Ability of a Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Crossover Trial Design in Spinal Cord Injury Patients With Pain of Neuropathic Origin to Detect Improvement in Pain Endpoints Using Pregabalin as a Benchmark Compound - WHO ICTRP (NCT00978341). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00978341	NCT00978341	A1	A1
3272	Pfizer (2009): A0081094 - Pregabalin (Lyrica) Action In Neuropathic Pain Syndrome (PAINS): A Post Marketing Surveillance Study On Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin - WHO ICTRP (NCT00892008). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00892008	NCT00892008	A1	A1
3273	Pfizer (2009): A0081236 - Non-Interventional Study (NIS) With Lyrica In Patients With Epilepsy As Adjunctive Therapy Of Partial Seizures To Reduce Seizure Frequency - WHO ICTRP (NCT00922987). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00922987	NCT00922987	A5	A5
3274	Pfizer (2008): A0081173 - A Methodology Study To Assess The Feasibility Of Using Functional Magnetic Resonance Imaging (fRMI) To Quantify The Effects Of Analgesic Drugs In Post-Traumatic Neuropathic Pain Subjects - WHO ICTRP (NCT00610155). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00610155	NCT00610155	A1	A1
3275	Pfizer (2008): A0081187 - Methodology Study To Assess The Ability Of A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Period Crossover Study To Detect The	NCT00654940	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Effect Of Pregabalin In Post-Traumatic Neuropathic Pain Patients - WHO ICTRP (NCT00654940). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00654940			
3276	Pfizer (2009): A0081139 ATLAS - Assessing the Treatment of Patients With Neuropathic Pain Using LYRICA; A Non Interventional Post-marketing Study (NI-PMS) - WHO ICTRP (NCT00843284). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00843284	NCT00843284	A1	A1
3277	Pfizer (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00855738). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
3278	Pfizer (2009): A0081229 - Randomized Double-Blind, Multi-Center Study Of Efficacy And Tolerability Of Pregabalin Versus Placebo As An Adjunct To Standard Of Care For Perioperative Management Of Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT00905437). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905437	NCT00905437	A1	A1
3279	Loma Linda University (2009): 59070 - Comparison of Oral Gabapentin and Pregabalin in Postoperative Pain Control After Photorefractive Keratectomy: a Prospective, Randomized Study. - WHO ICTRP (NCT00954187). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00954187	NCT00954187	A1	A1
3280	Mayo Clinic (2009): 09-004404 - A Placebo-Controlled Trial of Pregabalin (Lyrica) for Irritable Bowel Syndrome - WHO ICTRP (NCT00977197). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977197	NCT00977197	A1	A1
3281	Eli Lilly and Company (2010): 13084 F1J-EW-HMGQ - Use of Duloxetine or Pregabalin in Monotherapy Versus Combination Therapy of Both Drugs in Patients With Painful Diabetic Neuropathy "The COMBO - DN (COmbination vs Monotherapy of pregaBalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy) Study" - WHO ICTRP (NCT01089556). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01089556	NCT01089556	A1	A1
3282	Cubist Pharmaceuticals LLC (2010): 40CL234 - A Phase 2A, Randomized, Blinded, Placebo- and Active-controlled, 2-Period Crossover Study to Assess the Analgesic Efficacy, Safety, and Tolerability of ADL5747 in Subjects With Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT01058642). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01058642	NCT01058642	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3283	Mayo Clinic (2010): 09-008469 1RC1DK086182 R01DK067071 R01DK079866 UL1RR024150 - Effect of Pregabalin on Colonic Sensorimotor Function in Healthy Adults. - WHO ICTRP (NCT01094808). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01094808	NCT01094808	A1	A1
3284	Pfizer (2008): A0081183 - Randomized, Double-Blind, 6-Week Study Of Pregabalin In Subjects With Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT00676403). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00676403	NCT00676403	A1	A1
3285	Pfizer (2008): A0081213 - Non-Interventional Study (NIS) With Lyrica In Patients With Epilepsy As Adjunctive Therapy Of Partial Seizures To Reduce Seizure Frequency - WHO ICTRP (NCT00684424). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00684424	NCT00684424	A5	A5
3286	Pfizer (2009): 2010-019521-34 A0081180 - A 15 Week, Randomized, Double Blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Flexible-dose, Safety And Efficacy Study Of Pregabalin In Adolescents (12-17 Years Old) With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT01020474). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01020474	NCT01020474	A1	A1
3287	Mayo Clinic (2011): 11-000485 UL1RR024150 - Effect of Pregabalin on Colonic Motor and Sensory Function in Adults With Irritable Bowel Syndrome With Predominant Constipation - WHO ICTRP (NCT01331213). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01331213	NCT01331213	A1	A1
3288	Hospital for Special Surgery, New York (2011): 11043 - Effects of Pregabalin on Pain After Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial - WHO ICTRP (NCT01333956). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01333956	NCT01333956	A1	A1
3289	Pfizer (2011): 2011-002480-19 A0081275 - A Phase 3b Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 2-way Crossover Study Of Pregabalin In The Treatment Of Fibromyalgia With Concurrent Antidepressant Therapy For Comorbid Depression (Protocol A0081275) - WHO ICTRP (NCT01432236). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01432236	NCT01432236	A1	A1
3290	Pfizer (2011): A0081265 - An 11-week Randomized, Double-blind, Multi Center, Placebo-controlled Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (300 Mg/Day) Using A Fixed Dosing Schedule In The Treatment Of Subjects S With Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy. - WHO ICTRP (NCT01332149). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff:	NCT01332149	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01332149			
3291	Pfizer (2011): A0081292 NEP-TUNE - NEP-TUNE: Neuropathic Pain - Treatment With Pregabalin Under Real-life Conditions In Denmark - WHO ICTRP (NCT01524796). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01524796	NCT01524796	A1	A1
3292	Pfizer (2011): 2011-002743-10 A0081268 - A Study Of Pregabalin In The Treatment Of Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Background Treatment Of Nsaid For Other Pain Conditions - WHO ICTRP (NCT01455415). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455415	NCT01455415	A1	A1
3293	Northwestern University (2011): STU00004604 - A Prospective Randomized Blinded Placebo Controlled Comparison of Multimodal Pre-emptive Analgesia on Long Term Outcome Following Uterine Artery Embolization - WHO ICTRP (NCT01555073). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555073	NCT01555073	A1	A1
3294	Merck KGaA (2011): EMR200054-603 CL028 - Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Group, Phase IV Study to Compare the Efficacy and Safety of Gabapentin/B-complex Versus Pregabalin in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT01364298). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01364298	NCT01364298	A1	A1
3295	Pfizer (2012): A9001464 - A Phase 4 Multicenter, Open-Label, Pilot Study Of Pregabalin And Prediction Of Treatment Response In Patients With Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (NCT01603394). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603394	NCT01603394	A1	A1
3296	Asokumar Buvanendran (2008): 08021105 - Effects of Oral Pregabalin on Spinal Neurotransmitters in Patients Undergoing Total Knee Replacement (TKA) - WHO ICTRP (NCT00729690). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729690	NCT00729690	A1	A1
3297	Pfizer (2008): A0081211 - A Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Study In Fibromyalgia Subjects To Examine Effects Of Pregabalin On Brain Response To Mechanical Pain As Assessed By Functional Magnetic Resonance Imaging, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy And Subjective Ratings - WHO ICTRP (NCT00760474). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00760474	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00760474			
3298	The Cleveland Clinic (2009): CCF 08-195 - Pregabalin (Lyrica) for the Treatment of Vulvodynia: A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Cross-over Study - WHO ICTRP (NCT00853229). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853229	NCT00853229	A1	A1
3299	Pfizer (2010): A0081261 - Drug Use Investigation Of Lyrica(Regulatory Post Marketing Commitment Plan) - WHO ICTRP (NCT01256593). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01256593	NCT01256593	A5	A5
3300	Pfizer (2014): A0081333 - Patient-reported-outcomes(PROs) in Chronic Low Back Pain Patients With Accompanying Lower Limb Pain (Neuropathic Component) Treated With Pregabalin in Primary Care Settings - WHO ICTRP (NCT02273908). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273908	NCT02273908	A1	A1
3301	Northeast Regional Epilepsy Group (2010): NEREG-001 - An Open Label, Randomized Study Prospectively Examining the Effect on Anxiety in Partial Epilepsy Patients Treated With Pregabalin - WHO ICTRP (NCT01128712). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128712	NCT01128712	A5	A5
3302	Forest Laboratories (2008): MLN-MD-15 - A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Milnacipran When Added to Pregabalin in the Treatment of Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00797797). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797797	NCT00797797	A1	A1
3303	Pfizer (2009): A0081209 - An Open-Label Extension Safety And Efficacy Study Of Pregabalin (CI-1008) For The Treatment Of Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT00830128). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830128	NCT00830128	A1	A1
3304	Mundipharma Korea Ltd (2012): OXN12-KR-402 - A Multicenter, Phase IV, Interventional Study to Assess the Efficacy and Safety of Oxycodone/Naloxone in Korean Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Who Need Opioid Combination Treatment With Existing Pregabalin Treatment - WHO ICTRP (NCT01675531). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01675531	NCT01675531	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3305	Pfizer (2013): A0081296 - A Randomized Double Blind Placebo Controlled Parallel Group Study Of The Efficacy And Safety Of Concomitant Administration Of Celecoxib And Pregabalin Compared With Celecoxib Monotherapy, In Patients With Chronic Low Back Pain Having A Neuropathic Component - WHO ICTRP (NCT01838044). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838044	NCT01838044	A1	A1
3306	Severance Hospital (2009): IRB 4-2009-0070 - Perioperative Administration of Pregabalin for Pain After Robot-assisted Endoscopic Thyroidectomy - WHO ICTRP (NCT00905580). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905580	NCT00905580	A1	A1
3307	Northwestern University (2009): FRA7057 - Efficacy of Pregabalin in Patients With Radicular Pain - WHO ICTRP (NCT00908375). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00908375	NCT00908375	A1	A1
3308	Rambam Health Care Campus (2010): PostOperativePain05CTIL - Mechanism-based Choice of Therapy for Neuropathic Pain: Can Treatments Success in Neuropathic Post-operative Pain be Coupled to Psychophysical Pain Modulation Profile? - WHO ICTRP (NCT01359514). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359514	NCT01359514	A1	A1
3309	Pfizer (2011): A0081241 - A 14-week, Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study For Pregabalin In Subjects With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT01387607). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01387607	NCT01387607	A1	A1
3310	AstraZeneca (2013): D3031C00001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study to Evaluate the Preliminary Efficacy of AZD5213 in Combination With Pregabalin in Subjects With Painful Diabetic Neuropathy and Good Pain Reporting Ability - WHO ICTRP (NCT01928381). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928381	NCT01928381	A1	A1
3311	University of Udine (Italy) (2012): MP17925 - Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for type II mixed cryoglobulinemia syndrome versus best available treatment: a phase III controlled study - WHO ICTRP (ISRCTN55287110). Stand des Eintrags: 02.11.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55287110	ISRCTN55287110	A1	A1
3312	University of Sao Paulo (2010): PreOx - PHASE III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin in	NCT01450163	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Prevention and Reduction of Oxaliplatin-induced Painful Neuropathy - WHO ICTRP (NCT01450163). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01450163			
3313	Georgetown University (2013): Pro00000669 U01DA029580 - Opioid-Induced Hyperalgesia in Prescription Opioid Abusers: Effects of Pregabalin - WHO ICTRP (NCT01821430). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01821430	NCT01821430	A1	A1
3314	Georgetown University (2014): 2013-0751 - Evaluation of a Compliance Marker A Supplement to: U01DA029580-02 Opioid-Induced Hyperalgesia In Prescription Opioid Abusers: Effects of Pregabalin - WHO ICTRP (NCT02276989). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276989	NCT02276989	A1	A1
3315	GL Pharm Tech Corporation (2016): GLAPR-106 - A Randomized, Open-label, Single Dose, Crossover Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet 300 mg and GLA5PR GLARS-NF3 Tablet 300 mg in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02952937). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952937	NCT02952937	A1	A1
3316	Severance Hospital (2009): IRB 4-2009-0186 - Perioperative Administration of Pregabalin for Pain After Mastectomy - WHO ICTRP (NCT00938548). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00938548	NCT00938548	A1	A1
3317	Pfizer (2009): A0081185 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Way Crossover, Multicenter Polysomnography Study Of Pregabalin And Pramipexole In Adults With Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT00991276). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00991276	NCT00991276	A1	A1
3318	University of Alberta (2008): ZAS-2007-HC-01 - Evaluation of Pregabalin in Idiopathic Small Fiber Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00787462). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00787462	NCT00787462	A1	A1
3319	The Scripps Research Institute (2009): AA014028 MERIT R37AA014028 - Duloxetine Versus Pregabalin for Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00929344). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00929344	NCT00929344	A1	A1
3320	Faculdade de CiÃªncias MÃ©dicas da Santa Casa de SÃ£o Paulo (2017): 56057116.0.0000.5479 - Prophylaxy of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing	NCT03202459	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Laparoscopic Surgery - WHO ICTRP (NCT03202459). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202459			
3321	Faculty of Medicine, Sousse (2017): Nakhli anesthesia sahloul - Effects of Preoperative Gabapentin Versus Pregabalin on Shoulder Pain After Laparoscopic Cholecystectomy. A Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03241875). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241875	NCT03241875	A1	A1
3322	Daiichi Sankyo, Inc. (2014): 2013-005163-10 DS5565-A-E311 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 for Treatment of Pain Associated With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT02187159). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187159	NCT02187159	A1	A1
3323	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2014): UPCC 43313 - A Pilot Study at a Single-Institution of Pregabalin in the Management of Mucositis Pain in Patients Undergoing Chemoradiation Therapy to the Head and Neck. - WHO ICTRP (NCT02277548). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02277548	NCT02277548	A1	A1
3324	Pfizer (2009): 2010-020300-29 A0081231 - A 6-month, Open-label, Safety Trial Of Pregabalin In Adolescent Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT01020526). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01020526	NCT01020526	A1	A1
3325	Pfizer (2010): A0081244 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial Of Pregabalin Versus Placebo In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With HIV Neuropathy (Pregabalin A0081244) - WHO ICTRP (NCT01049217). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01049217	NCT01049217	A1	A1
3326	Hospital de Clinicas de Porto Alegre (2015): 14-0624 - Pregabalin Acute Effects on Cortical Excitability, Psychophysical Parameters, and Serum Markers of Neuroplastic Processes in Fibromyalgia: a Placebo Controlled, Double Blinded, Randomized, Crossover Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02639533). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639533	NCT02639533	A1	A1
3327	Vice Chancellor for Research, Faculty of Medicine,Tabriz University of Medical Sciences (3-24): - Effect of adding Memantine to the Pregabalin for chronic neuropathic pain control after lumbar discectomy - WHO ICTRP (IRCT201503061772N17). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT201503061772N17	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151503061772N17			
3328	Mazandaran University of Medical Sciences (7-13): - Comparison of the therapeutic efficacy of pregabalin and duloxetine in peripheral neuropathy induced by taxanes containing chemotherapy regimens in women with breast cancer, a randomized clinical trial. - WHO ICTRP (IRCT201602112027N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201602112027N5	IRCT201602112027N5	A1	A1
3329	Pfizer (2013): A0081282 - Special Investigation Of Pregabalin For Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT01773993). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773993	NCT01773993	A1	A1
3330	Daiichi Sankyo, Inc. (2014): 2013-005161-40 DS5565-A-E309 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 for Treatment of Pain Associated With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT02146430). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02146430	NCT02146430	A1	A1
3331	University of Kansas Medical Center (2014): PCORI-1306-02496 STUDY00001500 - Patient Assisted Intervention for Neuropathy: Comparison of Treatment in Real Life Situations (PAIN-CONTRoLS) - WHO ICTRP (NCT02260388). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02260388	NCT02260388	A1	A1
3332	Daiichi Sankyo, Inc. (2014): 2013-005162-20 DS5565-A-E310 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 for Treatment of Pain Associated With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT02187471). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187471	NCT02187471	A1	A1
3333	Ophthalmic Research Center (5-21): NCT01122004 - The effect of Gabapentin (Neurentin) and Pregabalin (Lyrica) in pain reduction after photorefractive keratectomy (PRK) - WHO ICTRP (IRCT1138901211180N12). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT1138901211180N12	IRCT1138901211180N12	A1	A1
3334	Ardabil University of Medical Sciences (1-06): - Evaluation of oral pregabalin effects on postoperative pain control after orthopedic surgery on farcture of lower limbs in Fatemi hospital in 2011 - WHO ICTRP (IRCT201212254093N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212254093N5	IRCT201212254093N5	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3335	Kermanshah University of Medical Sciences (0-04): - Effect of of single dose amitriptiline versus pregabalin on postoperative pain reduction in patients after spinal surgery - WHO ICTRP (IRCT201406151617N9). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201406151617N9	IRCT201406151617N9	A1	A1
3336	Pfizer (2010): A0081242 - A Phase 3b Multicenter, Double-Blind, Efficacy And Safety Study Of Pregabalin In The Treatment Of Patients With Inadequately Treated Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT01057693). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01057693	NCT01057693	A1	A1
3337	Pfizer (2010): A0081251 - An Open-Label, Extension Safety Trial Of Pregabalin In Subjects With Neuropathic Pain Associated With HIV Neuropathy (Pregabalin A0081251) - WHO ICTRP (NCT01145417). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01145417	NCT01145417	A1	A1
3338	Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences and Health Services (1-28): - Evaluation the effect of oral pregabalin on post operative pain after laparoscopic Gastric Bypass surgery - WHO ICTRP (IRCT201102255184N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102255184N2	IRCT201102255184N2	A1	A1
3339	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (3-10): - Comparison of the effect of a single dose of oral Pregabalin with single oral dose of gabapentin on acute pain management after tibia fixation surgery - WHO ICTRP (IRCT201502126186N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201502126186N8	IRCT201502126186N8	A1	A1
3340	Vice-Chancellery of Research and Technology, Shiraz University Of Medical Sciences (7-20): - A Clinical trial of Preoperative Single dose of oral Pergabalin in adult-impacted third molar surgery. - WHO ICTRP (IRCT201212241674N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201212241674N6	IRCT201212241674N6	A1	A1
3341	Isfahan University of Medical Sciences (8-10): - A comparative study of Pregabalin and gabapentin on the control of opioid withdrawal symptoms - WHO ICTRP (IRCT201707252266N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201707252266N7	IRCT201707252266N7	A1	A1
3342	Vice chancellor for research of Guilan University of Medical Sciences (4-09): - Compare 300 mg single dose of pregabalin whit 900 mg single dose of gabapentin in orthopedic closed leg fracture post operative pain control and complications check at two groups. - WHO ICTRP	IRCT201502126186N7	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(IRCT201502126186N7). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201502126186N7			
3343	Private (8-09): - Evaluation of efficacy of pregabalin in the treatment of refractory partial seizures in children and adolescents under 18 years - WHO ICTRP (IRCT201206099982N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201206099982N1	IRCT201206099982N1	A1	A1
3344	Pfizer (2010): A0081252 - An Open-Label Long-Term Study Of Pregabalin For The Treatment Of Central Neuropathic Pain (Post Spinal Cord Injury Pain, Post Stroke Pain, And Multiple Sclerosis Pain) - WHO ICTRP (NCT01202227). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202227	NCT01202227	A1	A1
3345	Pfizer (2010): A0081138 - Post Marketing Surveillance Study For Observing Safety And Efficacy Of Lyrica - WHO ICTRP (NCT01220180). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01220180	NCT01220180	A5	A5
3346	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (0-16): - Comparison of prophylactic efficacy of propranolol and pregabalin in headache control of 3 - 15 years old children with migraine in Mofid children hospital - WHO ICTRP (IRCT2012090910508N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012090910508N1	IRCT2012090910508N1	A1	A1
3347	Tehran University of Medical Sciences (2-22): - Clinical trial comparing effect different doses of Pregabalin on postoperative pain in patients Laparoscopic Hysterectomy - WHO ICTRP (IRCT201412028897N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201412028897N3	IRCT201412028897N3	A1	A1
3348	Shahid Beheshti University of Medical Science (0-20): - Comparisson of the effect of Zonisamide and Pregabalin as adjunctive therapy in control of interactable epilepsy in children - WHO ICTRP (IRCT2012091210508N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012091210508N4	IRCT2012091210508N4	A1	A1
3349	Rambam Health Care Campus (2016): 614-15-RMB Hernia_CTIL - Shifting Pain Modulation From Pro-to Anti-nociceptive: Individualized Prevention of Post Operative Pain - WHO ICTRP (NCT02672202). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672202	NCT02672202	A1	A1
3350	Pfizer (2016): A0081309 - A Phase 1, Randomized, Open-label, Single-dose, 6-period Study To Investigate The Effect Of In Vitro Dissolution Rate On The In Vivo Bioavailability Of Extended Release Formulations Of Pregabalin In Healthy	NCT02725112	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Volunteers - WHO ICTRP (NCT02725112). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02725112			
3351	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (0-21): - Efficacy of Pregabalin in the treatment of children with refractory epilepsy coming to Mofid children hospital - WHO ICTRP (IRCT2012101510508N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121010510508N5	IRCT201210151050 8N5	A1	A1
3352	Vice chancellor for research,Mazandaran University of Medical Sciences (6-09): - Comparison of â€œalpha-theta trainingâ€• and â€œSMR trainingâ€• neurofeedback protocols in treatment of patients with fibromyalgia: A randomized double-blind clinical trial - WHO ICTRP (IRCT2015022111885N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150022111885N4	IRCT201502211188 5N4	A1	A1
3353	TUMS (1-09): - Three agent preemptive analgesia in laparotomic surgeries for cancer: A Randomized double-blind Clinical Trial - WHO ICTRP (IRCT2013070613875N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130070613875N1	IRCT201307061387 5N1	A1	A1
3354	Vice Chancellor for Research Affairs, Kermanshha university of Medical Sciences (9-30): - Investigation of prophylactic effect of the use with or without Pregabalin on headache after spinal anesthesia in patients undergoing cesarean - WHO ICTRP (IRCT2013090114333N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130090114333N5	IRCT201309011433 3N5	A1	A1
3355	Tehran University of Medical Sciences (3-19): - Evaluation of the effectiveness of preemptive analgesia in combination of Pregabalin, Acetaminophen, Naproxin, Dextrometorhan in Radical neck dissection in Cancer institue of Imam khomeini Hospital - WHO ICTRP (IRCT2015011620676N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150011620676N1	IRCT201501162067 6N1	A1	A1
3356	University of Texas Southwestern Medical Center (2011): 2004-0643 - Effects of Oral Pregabalin Versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Mastectomy - WHO ICTRP (NCT01391858). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01391858	NCT01391858	A1	A1
3357	Pfizer (2011): A0081276 - An 8-week Randomized, Double Blind, Multi-center, Placebo-controlled Study To Evaluate The Efficacy, Safety And Tolerability Of Pregabalin (300mg/Day) Using A Fixed Dosing Schedule In The Treatment Of Subjects With Postherpetic Neuralgia (Phn) - WHO ICTRP (NCT01455428). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT01455428	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01455428			
3358	Vice Chancellor for Research-Guilan University of Medical Sciences (6-26): - Comparison between the effect of oral Pregabalin (75 mg) and Deuloxetin (30mg) with Amitryptilin) on decreasing chronic pelvic pain due to Endometriosis - WHO ICTRP (IRCT2015042916325N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150429163 25N2	IRCT2015042916325N2	A1	A1
3359	Shiraz University of Medical Sciences (1-16): - The Effects of Pregabalin on Agitation and Pain after Coronary Artery Bypass Graft Surgery - WHO ICTRP (IRCT2014101719470N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140101719470N2	IRCT2014101719470N2	A1	A1
3360	Esfahan University of Medical Sciences (2-20): - effect of pregabalin and metformin on pain reduction in subacute and chronic radiculopathy:a comparative study - WHO ICTRP (IRCT2015101424524N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151014245 24N2	IRCT2015101424524N2	A1	A1
3361	National University Hospital, Singapore (2016): 190514 - Outcomes Of Perioperative Pregabalin On Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02954484). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954484	NCT02954484	A1	A1
3362	Assaf-Harofeh Medical Center (2017): 0058-17-ASF - Hyperbaric Oxygen vs. Standard Pharmaceutical Therapies for Fibromyalgia Syndrome - Prospective, Randomized Crossover Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03325959). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325959	NCT03325959	A1	A1
3363	North khorasan University of Medical Sciences,Deputy of Research (1-12): - Effectiveness of Pregabalin on Sleep Quality in Patients Receiving Methadone Maintenance Treatment: A Randomized double blind Clinical Trial - WHO ICTRP (IRCT2015021121045N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150211210 45N1	IRCT2015021121045N1	A1	A1
3364	Vice chancellor for research, Zahedan University of Medical Sciences (5-24): - Comparing the efficacy of different doses of pregabalin on postoperative pain in patients undergoing lumbar disc herniation surgery - WHO ICTRP (IRCT2017030132832N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170301328 32N1	IRCT2017030132832N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3365	Zanjan University of Medical Siences (7-11): - Evaluation of the efficacy and safety of oral pregabalin on post Lichtenstein herniorrhaphy pain relief in comparison with control group, Mousavi Hospital, Zanjan, 2014-2015 - WHO ICTRP (IRCT2015041821817N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015041821817N1	IRCT201504182181 7N1	A1	A1
3366	The University of Queensland (2017): Nil - Pregabalin vs placebo in targeting pronociceptive mechanisms to prevent chronic pain after whiplash injury in at-risk individuals â€“ feasibility study for a randomised controlled trial. - WHO ICTRP (ACTRN12617000059369). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000059369	ACTRN1261700005 9369	A1	A1
3367	Nesrine El-Refai (2017): UTF-9 - Role of Preoperative Oral Pregabalin in Reducing Inhalational Anesthetic Requirements in Elective Abdominal Hysterectomy Under General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03302208). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302208	NCT03302208	A1	A1
3368	Pfizer (2011): A0081262 - Special Investigation Of Long Term Use Of Lyrica(Regulatory Post Marketing Commitment Plan) - WHO ICTRP (NCT01279850). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01279850	NCT01279850	A5	A5
3369	Pfizer (2012): 2012-003304-12 A0081279 - A Randomized Double Blind Placebo Controlled Parallel Group Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin (Bid) In Subjects With Post-traumatic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT01701362). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701362	NCT01701362	A1	A1
3370	Kermanshah University of Medical Sciences and health Services (5-21): - Comparative study in The effect of single dose pregabaline in reducing postoperative pain following photo refractive keratectomy (PRK) - WHO ICTRP (IRCT201109231617N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109231617N5	IRCT201109231617 N5	A1	A1
3371	Kerman University of Medical Sciences (8-29): - Comparison of pregabalin with doxepin in the management of uremic pruritus - WHO ICTRP (IRCT2015060922637N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015060922637N1	IRCT201506092263 7N1	A1	A1
3372	Kermanshah University of Medical Sciences (6-15): - Comparative evaluation of low-dose pregabalin versus placebo on pain relief after surgery in Laparoscopic Cholecystectomy patients - WHO ICTRP (IRCT201312041617N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018.	IRCT201312041617 N8	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20131204161 7N8			
3373	Tabriz University of Medical Science - Research team of anesthesiology (9-12): - The preemptive effect of a single dose of Pregabalin (Lyrica 300) for post operative pain control after Mandibular fracture surgery - WHO ICTRP (IRCT201202281772N10). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202281772N10	IRCT201202281772N10	A1	A1
3374	Christophe Aveline, MD (2016): SPH-016-A - Postoperative Oxycodone Consumption After Spinal Surgery in Pregabalin-treated Patients Compared to a 48-h Perioperative Administration: a Prospective, Observational Study - WHO ICTRP (NCT02866396). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02866396	NCT02866396	A1	A1
3375	Wonkwang University Hospital (2018): WonkwangUH5 - The Effect of the Combination of Pregabalin and Dexmedetomidine on the Management of Postoperative Pain in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty (TKA) or Total Hip Arthroplasty (THA) Under Spinal Anesthesia - WHO ICTRP (NCT03512574). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512574	NCT03512574	A1	A1
3376	Bushehr University of Medical Sciences (2-22): - Comparitive prophylactic effect of pregabalin versus aminophylline plus dexamethasone in preventing postdural puncture headache in caesarian delivery.A double blind clinical trial. - WHO ICTRP (IRCT201601161936N16). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201601161936N16	IRCT201601161936N16	A1	A1
3377	Vice Chancellor for Research of Arak University of Medical Sciences (3-01): - Effectiveness of pregabalin as an adjuvant therapy for chronic nonbacterial prostatitis - WHO ICTRP (IRCT2016022225507N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016022225507N2	IRCT2016022225507N2	A1	A1
3378	Mashhad University of Medical Sciences (8-30): - Survey of Pregabalin augmentation in patients with chronic post traumatic stress disorder - WHO ICTRP (IRCT201302145280N12). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201302145280N12	IRCT201302145280N12	A1	A1
3379	Vice Chancellor for Research of Iran University of Medical Sciences (7-06): - Depression and pain improvement in patients with fibromyalgia syndrome with duloxetin or pregsbalin: a comparative open labeled study - WHO ICTRP (IRCT2016030626935N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016030626935N1	IRCT2016030626935N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3380	Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences (1-21): - Evaluation of the analgesic effect of Pregabalin in post Dacryo Cysto Rhinostomy (DCR) Pain Management - WHO ICTRP (IRCT201102185857N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201102185857N1	IRCT201102185857N1	A1	A1
3381	Parc de Salut Mar (2013): PANPAIN/1 - Efficacy Of Pregabalin In The Treatment Of Pancreatic Cancer Pain. A Randomized Controlled Double-Blind, Parallel Group Study - WHO ICTRP (NCT01768988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768988	NCT01768988	A1	A1
3382	Rambam Health Care Campus (2013): 0472-13-RMB.CTIL - Pain Prevention and Treatment Through the Enhancement of the Anti-nociceptive Component of Pain Modulation Profiles - WHO ICTRP (NCT02020122). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020122	NCT02020122	A1	A1
3383	Tehran University of Medical Sciences (5-22): - Effect of a single dose of Pregabalin before induction of anesthesia on postoperative pain score of septo-rhinoplasty cases ,A double blind RCT - WHO ICTRP (IRCT2017043033706N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017043033706N1	IRCT2017043033706N1	A1	A1
3384	Xgene Pharmaceutical Inc. (2017): Sponsor Study Number: XG005-01 - A Phase 1, Single-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral XG005 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (ACTRN12617001330336). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001330336	ACTRN12617001330336	A1	A1
3385	Sherief Abd-Elsalam (2017): amr magdy - Effect of Preoperative Administration of Oral Pregabalin on the Postoperative Analgesia in Patients Scheduled for Radiofrequency Ablationof Focal Lesions in the Liver - WHO ICTRP (NCT03151213). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151213	NCT03151213	A1	A1
3386	Vice Chancellorfor Research; Iran University of Medical Sciences (1-25): - Comparison of intravenous morphine with morphine plus Pregabalin in trauma patients with extremities' fracture and severe pain - WHO ICTRP (IRCT201412198104N10). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201412198104N10	IRCT201412198104N10	A1	A1
3387	Qom University of Medical Sciences (5-23): - pregabalin in childhood epilepsy: clinical trial in qom and tehran - WHO ICTRP (IRCT2014012216320N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT2014012216320N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140122163 20N1			
3388	Pfizer (2010): A0081227 - An Open-Label, Single-Dose, Randomized, Four-Way Crossover Study In Healthy Volunteers To Evaluate The Effects Of A Low, Medium And High Fat Evening Meal On The Pharmacokinetics Of Pregabalin Controlled Release Formulation As Compared To The Immediate Release Formulation - WHO ICTRP (NCT01257529). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01257529	NCT01257529	A1	A1
3389	University of Utah (2018): 00094756 - A Prospective, Double-blind, Randomized Pilot Study Evaluating the Effects of Toradol and Lyrica Verses Placebo for Pain Control After Donor Nephrectomy (TORPEDO) - WHO ICTRP (NCT03669081). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03669081	NCT03669081	A1	A1
3390	The vice chancellor for research affairs of Shahid Beheshti University of Medical Sciences (7-19): - The comparison of duloxetine and pregabalin effects on plasma concentration of nitric oxide (NO) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in type 2 diabetic patients and the role of these mediators in neuropathic pain - WHO ICTRP (IRCT2017012932277N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017012932277N1	IRCT2017012932277N1	A1	A1
3391	Pfizer (2011): 2010-020852-79 A0081041 XALCORY 1014 - A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin As Adjunctive Therapy In Children 4 -16 Years Of Age With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01389596). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01389596	NCT01389596	A1	A1
3392	South Eastern Sydney Local Health District (2018): Nil known - Pilot Randomised Controlled Trial of Prophylactic Pregabalin for Pain in Radical Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiotherapy - WHO ICTRP (ACTRN12618001794291). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001794291	ACTRN12618001794291	A1	A1
3393	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University (2013): 2012026 SYSN002 - Effect of Pregabalin in Patients With Radiotherapy-Related Neuropathic Pain: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01869569). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01869569	NCT01869569	A1	A1
3394	Shanghai Zhongshan Hospital (2018): CWW-PRBL-2017 - Research of Pregabalin Stabilize Cardiovascular Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation of Patients Under General Anesthesia - WHO ICTRP (NCT03456947). Stand	NCT03456947	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456947			
3395	Department of Rehabilitation Medicine Port Kembla Hospital (2018): None - A pilot series of n-of-1 randomised controlled trials to compare pregabalin and gabapentin in persistent neuropathic pain. - WHO ICTRP (ACTRN12618001762246). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001762246	ACTRN12618001762246	A1	A1
3396	Shiraz University of Medical Sciences (2-27): - Comparison the effect of magnesium sulfate with pregabalin on prevention of remifentanil â€“ induced hyperalgesia in patients undergoing rhinoplasty. A randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20121204011662N12). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121204011662N12	IRCT20121204011662N12	A1	A1
3397	Pfizer (2005): A0081084 - A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Subjects With Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT00219544). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00219544	NCT00219544	A1	A1
3398	Hamedan University of Medical Sciences (1-09): - Effect of Gabapentin and Pregabalin premedication versus placebo on pain after septoplasty with and without turbinoplasty: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N248). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N248	IRCT20120215009014N248	A1	A1
3399	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2018): LCCC 1314 - A Phase II, Placebo-controlled, Double-blind, Randomized Crossover Trial of Pregabalin for the Prophylaxis of Pegfilgrastim-induced Bone Pain - WHO ICTRP (NCT03407430). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407430	NCT03407430	A1	A1
3400	Seoul National University Hospital (2018): pregabalin & LANSS - Comparison of Effectiveness of Opioid Only and Pregabalin add-on for the Treatment of Neuropathic Pain in Cervical Myelopathy Patients - WHO ICTRP (NCT03618589). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618589	NCT03618589	A1	A1
3401	Pfizer (2016): A0081354 - PATIENT-REPORTED-OUTCOMES IN CHRONIC CERVICAL PAIN PATIENTS WITH ACCOMPANYING UPPER LIMB RADIATING PAIN (NEUROPATHIC COMPONENT) TREATED WITH PREGABALIN IN PRIMARY CARE SETTINGS - WHO ICTRP (NCT02868359). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT02868359	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868359			
3402	Yonsei University (2017): 4-2017-0415 - Does Perioperative Pregabalin Reduce Postoperative Pain After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery Under Spinal Anesthesia? - WHO ICTRP (NCT03211728). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03211728	NCT03211728	A1	A1
3403	Pfizer (2014): B3291026 DPN NAV1.7 - A Randomized Double Blind Placebo And Active Controlled Parallel Group Phase 2 Study To Evaluate PF-05089771 As A Monotherapy And As An Add-on To Pregabalin For The Treatment Of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT02215252). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215252	NCT02215252	A1	A1
3404	GL Pharm Tech Corporation (2016): GLAPR-105 - A Randomized, Open-label, Single Dose, Crossover Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet 150 mg and GLA5PR GLARS-NF3 Tablet 150 mg in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02955472). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955472	NCT02955472	A1	A1
3405	Astellas Pharma Europe Ltd. (2012): 2011-005872-41 QTZ-EC-0004 - Qutenza Versus Pregabalin in Subjects With Peripheral Neuropathic Pain: an Open-label, Randomized, Multicenter, Non-inferiority Efficacy and Tolerability Study - WHO ICTRP (NCT01713426). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01713426	NCT01713426	A1	A1
3406	University of Hawaii (2015): SFPRF15-12 - Prophylactic Pregabalin to Decrease Pain During Medical Abortion: a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT02782169). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782169	NCT02782169	A1	A1
3407	Washington University School of Medicine (2015): 201501067 - Investigation of Somatosensory Predictors of Response to Pregabalin in Painful Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN) - WHO ICTRP (NCT02394951). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02394951	NCT02394951	A1	A1
3408	Oslo Universitetssykehus - Rikshospitalet (2009): 01AneInt2009 - Perioperativ administrasjon av pregabalin ved laparoskopisk living donor nefrektomi (L-LDN) - et adjuvans til peroral analgetisk behandling - en randomisert kontrollert studie - WHO ICTRP (2009-015316-17). Stand des Eintrags: 04.12.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2009-015316-17	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015316-17-NO			
3409	Larissa University Hospital (2013): UTH2828/26/06/2013 - Effectiveness of Preemptive Use of Pregabalin on Pain Intensity and Postoperative Morphine Consumption After Laparoscopic Colorectal Surgery - WHO ICTRP (NCT01940224). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940224	NCT01940224	A1	A1
3410	Kyungpook National University Hospital (1-14): - Effect of Preoperative Oral Pregabalin as an Adjunct to Multimodal Analgesic Regimen in video-assisted wedge resection surgery - WHO ICTRP (KCT0000577). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000577	KCT0000577	A1	A1
3411	Depomed (2017): GRAL-PX-8401 - A Phase 4, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study Comparing Simulated Driving Performance, Daytime Sedation, and Cognition in Healthy Volunteers Taking Therapeutic Doses of GraliseÂ®, NeurontinÂ®, or LyricaÂ® - WHO ICTRP (NCT03179345). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179345	NCT03179345	A1	A1
3412	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (2017): TT-01 - Prevention Effect of Pregabalin on Postherpetic Neuralgia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03186443). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186443	NCT03186443	A1	A1
3413	Hamedan University of Medical Sciences (1-11): - Evauating the effects of oral N-acetylcysteinas in comparing with pregabalin for pain managementinpatients with painful diabetic neuropathy. - WHO ICTRP (IRCT20180814040795N1). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180814040795N1	IRCT20180814040795N1	A1	A1
3414	GL PharmTech (1-25): - A randomized, open-label, single dose, crossover phase 1 study to compare the pharmacokinetic characteristics of GLA5PR GLARS-NF1 tablet 150 mg and GLA5PR GLARS-NF3 tablet 150 mg in healthy volunteers - WHO ICTRP (KCT0002154). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002154	KCT0002154	A1	A1
3415	Assiut University (2018): pain in multiple fracture ribs - The Effect of Adding Pregabalin to the Analgesic Effect of Intravenous Morphine in Patients With Multiple Fracture Ribs - WHO ICTRP (NCT03473093). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03473093	NCT03473093	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3416	Ataturk University (2018): none - Comparisons the effects of preventive intravenous ibuprofen infusion and the combinations of intravenous ibuprofen infusion together with 2 different single oral dose of pregabalin on the postoperative pain after mandibular third molar extractions under local anesthesia - WHO ICTRP (ACTRN12618000969268). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000969268	ACTRN12618000969268	A1	A1
3417	Zahedan University of Medical Sciences (0-27): - Comparison the effect of pregabalin and diclofenac suppository on post-cesarean pain severity - WHO ICTRP (IRCT20180902040931N1). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180902040931N1	IRCT20180902040931N1	A1	A1
3418	GL PharmTech (1-25): - A randomized, open-label, single dose, crossover phase 1 study to compare the pharmacokinetic characteristics of GLA5PR GLARS-NF1 tablet 300 mg and GLA5PR GLARS-NF3 tablet 300 mg in healthy volunteers - WHO ICTRP (KCT0002155). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002155	KCT0002155	A1	A1
3419	Kyungpook National University Hospital (1-14): - Effect of Preoperative Oral Pregabalin as an Adjunct to Multimodal Analgesic Regimen in shoulder arthroscopic surgery - WHO ICTRP (KCT0000578). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000578	KCT0000578	A1	A1
3420	Karolinska Institutet (2006): PREPARED_00 - Pregabalin for Pain Reduction in Critical Limb Ischemia - A Double Blind, Randomized Controlled Study - WHO ICTRP (NCT00403780). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00403780	NCT00403780	A1	A1
3421	Seoul National University Bundang Hospital (2018): PreCox2 - Comparative Study for Decrease of Pain Intensity and Pain Sensitivity Between Pregabalin + COX-2 Inhibitor and COX-2 Inhibitor in Patients With Lumbar Spinal Stenosis: Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03584074). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03584074	NCT03584074	A1	A1
3422	Ildong pharmaceutical (4-01): - A Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A Pregabalin Controlled Release Tablet 300mg and Immediate Release Formulation After Multiple Dosing Under Fasted Condition in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (KCT0001431). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001431	KCT0001431	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3423	Yuhan Corporation (2016): YHD1119-103 - A Open-label, Radomized, Crossover Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetics of Pregabalin CR After Multiple Dosing as Compared to Pregabalin IR in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02783183). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02783183	NCT02783183	A1	A1
3424	Sam Chun Dang Pharm. (1-19): - A randomized, open-label, six-sequence, three-period, three-treatment, multiple dosing clinical trial to investigate the pharmacokinetic drug interaction between Pregabalin and Tramadol ER after oral administration in healthy male volunteers - WHO ICTRP (KCT0002657). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002657	KCT0002657	A1	A1
3425	Menoufia University (2017): MenoufiaU2015/5 - Pregabalin Premedication for Conscious Sedation for Flexible Bronchoscopy: A Randomized Double Blind Controlled Study - WHO ICTRP (NCT03387644). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387644	NCT03387644	A1	A1
3426	Shiraz University Of Medical Sciences (7-02): - efficacy and safety of premedication with single dose of oral" pregabalin" in children with dental anxiety - WHO ICTRP (IRCT201206131674N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201206131674N2	IRCT201206131674N2	A1	A1
3427	The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital (8-27): - The effectiveness of pregabalin for post-tonsillectomy pain control - WHO ICTRP (KCT0001215). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001215	KCT0001215	A1	A1
3428	Vice chancellor for research, Isfahan University of Medical Sciences (4-11): - Assessment of adding Pregabalin to daily treatment regimen in reducing withdrawal symptoms in opioid dependent patients - WHO ICTRP (IRCT201702012266N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201702012266N6	IRCT201702012266N6	A1	A1
3429	GL PharmTech (1-07): - A Randomized, Open-label, Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A GLA5PR GLARS-NF1 tablet 150mg and Immediate Release Formulation After Multiple Dosing under Fed Condition in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (KCT0001338). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001338	KCT0001338	A1	A1
3430	Pfizer (2014): 2013-003420-37 A0081042 - A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Of The Efficacy And Safety Of Pregabalin As Adjunctive Therapy In Children 1 Month Through - WHO ICTRP	NCT02072824	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT02072824). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072824			
3431	Princess Alexandra Hospital (2018): None - Health and economic impacts associated with prescribing by expanded scope physiotherapists for patients with musculoskeletal spinal pain: a randomized controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12618001443280). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001443280	ACTRN12618001443280	A1	A1
3432	GL PharmTech (2-11): - A randomized, open-label, single dose, parallel study to evaluate the pharmacokinetics dose proportionality of GLA5PR GLARS-NF1 tablet in healthy male volunteers - WHO ICTRP (KCT0001312). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001312	KCT0001312	A1	A1
3433	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences (2-26): - The effects of preoperative administration of oral pregabalin on postoperative pain after abdominal surgeries - WHO ICTRP (IRCT201408272963N19). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201408272963N19	IRCT201408272963N19	A1	A1
3434	Shiraz University of Medical Sciences (3-05): - Pregabalin augmentation in treatment resistant obsessive compulsive disorder:a randomized double blind controlled clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20181225042113N1). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181225042113N1	IRCT20181225042113N1	A1	A1
3435	Kermanshah Univesity Of Medical Science (4-06): - A study of comparison of pregabalin, carbamazepine and venlafaxine efficacy to relief painful diabetic neuropathy - WHO ICTRP (IRCT201302188323N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201302188323N6	IRCT201302188323N6	A1	A1
3436	Astellas Pharma Global Development, Inc. (2015): 3662-CL-0049 - A Phase 2a Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo and Active Controlled Study to Assess Analgesic Efficacy and Safety of ASP3662 in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT02372578). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372578	NCT02372578	A1	A1
3437	John Wayne Cancer Institute (2018): JWCI-17-0101 - An Observational Study Efficacy and Safety of Memantine XR (Extended Release) and Pregabalin Combination Therapy in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) - WHO ICTRP (NCT03709888). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709888	NCT03709888	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3438	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (4-21): - Comparison of the efficacy of prophylaxis with Pregabalin and Sodium Valproate on intensity and frequency of migraine type headache in Iranian patients - WHO ICTRP (IRCT2012070310178N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012070310178N1	IRCT2012070310178N1	A1	A1
3439	Ghoum University of Medical Sciences (3-12): - Pregabalin for the treatment of subacute and chronic refractory cough - WHO ICTRP (IRCT20170215032587N5). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170215032587N5	IRCT20170215032587N5	A1	A1
3440	Pfizer (2011): A0081286 - A Phase 1, Randomized, Open Label, Single Dose, 5-treatment, 5- Period Crossover Study in Healthy Volunteers to Assess The Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Four Controlled Release Pregabalin Tablet Formulations Administered Following an Evening Meal and the Immediate Release Formulation Administered Fasted - WHO ICTRP (NCT01443169). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01443169	NCT01443169	A1	A1
3441	Dhulikhel Hospital (2018): 13/18 - Effect of Preemptive Pregabalin for Post-operative Pain Relief in Myringoplasty - WHO ICTRP (NCT03603626). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603626	NCT03603626	A1	A1
3442	Pfizer Japan Inc. (2010): - An Open-Label Long-Term Study Of Pregabalin For The Treatment Of Central Neuropathic Pain (Post Spinal Cord Injury Pain, Post Stroke Pain, And Multiple Sclerosis Pain) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-101335). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101335	JPRN-JapicCTI-101335	A1	A1
3443	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (1-02): - Efficacy of pregabalin in headache control of 3 - 15 years old children with migraine in Mofid children hospital - WHO ICTRP (IRCT2012102110508N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012102110508N6	IRCT2012102110508N6	A1	A1
3444	Dept. of Orthop. Surg.Keio Univ. School of Medicine (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005450). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005450	JPRN-UMIN000005450	A1	A1
3445	Okayama University Hospital,Dept.of Orthop.Surg. (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005938). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005938	JPRN-UMIN000005938	A1	A1
3446	Shimane University Hospital (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006421). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	JPRN-UMIN000006421	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006421			
3447	Gifu University Graduate School of Medicine (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000007713). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007713	JPRN-UMIN000007713	A1	A1
3448	Kinki University Faculty of Medicine (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006987). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006987	JPRN-UMIN000006987	A1	A1
3449	Vice chancellor for research, Kerman University of Medical Sciences (4-05): - A randomized clinical trial on the effects of oral Pregabalin compared with placebo in acute postoperative pain in patients who undergo Thoracotomy - WHO ICTRP (IRCT2014110210900N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140110210900N4	IRCT2014110210900N4	A1	A1
3450	Nihon University Itabashi Hospital (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000011332). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011332	JPRN-UMIN000011332	A1	A1
3451	Keiyu orthopedic hospital (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010506). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010506	JPRN-UMIN000010506	A1	A1
3452	Johns Hopkins University (2015): IRB00054498 - Efficacy and Safety of Pregabalin in Treatment of Neuropathic Pain in Patients With Idiopathic Small Fiber Neuropathy - WHO ICTRP (NCT02607254). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607254	NCT02607254	A1	A1
3453	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3454	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3455	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3456	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3457	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3458	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3459	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3460	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3461	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3462	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3463	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3464	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3465	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3466	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3467	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3468	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3469	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3470	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3471	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3472	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3473	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3474	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3475	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3476	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3477	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3478	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3479	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3480	National Medical Center (8-20): - Assessment of the effects of pregabalin by the current perception threshold test in patients with chronic pruritus - WHO ICTRP (KCT0004215). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004215	KCT0004215	A1	A1
3481	Arak University of Medical Sciences (1-09): - Comparison effect of Apotel and Pergabalin in reduce pain after ?in orthopedic surgery ? - WHO ICTRP (IRCT20141209020258N61). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N61	IRCT20141209020258N61	A1	A1
3482	Canadian Institutes of Health Research (2019): PJT-156259 - Optimizing pain management: a pilot randomized trial in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery - WHO ICTRP (ISRCTN14069845). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14069845	ISRCTN14069845	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3483	Catholic Kwandong University International St.Mary's Hospital (8-20): - Clinical study on concurrent use of Electroacupuncture or Chuna manual therapy with Pregabalin for Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : safety and effectiveness (Open-labelled, Parallel, Randomized Controlled Trial, Assessor-blinded) - WHO ICTRP (KCT0004217). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004217	KCT0004217	A1	A1
3484	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
3485	Urology Research Centre, Guilan University of Medical Sciences (2-16): - Comparative study of the effect of perbabalin, sulfenacin and combination of these two drugs on the symptoms associated with Stent Double-J (USRS) insertion in ureter followed by ureteroscopy and lithotripsy transurethral in patients with ureteral stones - WHO ICTRP (IRCT20090427001853N16). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20090427001853N16	IRCT20090427001853N16	A1	A1
3486	Nevakar, LLC (2018): CP-NVK009-0001 - Randomized, Double-blind, Parallel Group, Single-center, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Analgesic Combo in Prevention and Treatment of Post-surgical Dental Pain in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03652818). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652818	NCT03652818	A1	A1
3487	Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (9-14): - The effect of pregabalin combined with intercostal nerve blockade on chronic pain in thoracoscopic pneumonectomy - WHO ICTRP (ChiCTR1900025920). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025920	ChiCTR1900025920	A1	A1
3488	University of California, San Diego (2008): R01MH075792 UCSD IRB 060407 - B - PharmacofMRI of Anxiolytic Medications (Pregabalin) - WHO ICTRP (NCT00706836). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706836	NCT00706836	A1	A1
3489	Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences (2019): 81873294 - Exploration the Therapeutic Mechanism of Ba-Duan-Jin in the Treatment of Fibromyalgia by Improving Intestinal Microecology - WHO ICTRP (NCT03890133). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03890133	NCT03890133	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3490	Daiichi Sankyo, Inc. (2011): DS5565-A-U201 - A Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Comparator-Controlled Study of DS-5565 for Treatment of Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (NCT01496365). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496365	NCT01496365	A1	A1
3491	Hamedan University of Medical Sciences (1-21): - A comparative study on the effects of oral N-acetylcystein and Pregabalin on the blood level of oxidative stress biomarkers in patients with painful diabetic neuropathy: adouble_blinde randomized clinical trial. - WHO ICTRP (IRCT20180814040795N2). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180814040795N2	IRCT20180814040795N2	A1	A1
3492	Eli Lilly and Company (2015): 14378 F1J-JE-HMHA - A Japan Post-Marketing, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Flexible Dose Comparative Study to Assess the Non-Inferiority of Duloxetine Compared With Pregabalin in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT02417935). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417935	NCT02417935	A1	A1
3493	Jennifer Pontre (2018): Nil known - An investigation of the effects of different anaesthesia protocols on the incidence of pain after laparoscopic surgery for moderate to severe endometriosis: a randomized pilot study - WHO ICTRP (ACTRN12618001767291). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001767291	ACTRN12618001767291	A1	A1
3494	Pfizer (2006): A0081128 - A Randomized Placebo-Controlled Trial Of The Efficacy And Tolerability Of Flexibly Dosed Pregabalin In The Treatment Of Cancer-Induced Bone Pain - WHO ICTRP (NCT00381095). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00381095	NCT00381095	A1	A1
3495	Department of Hospital pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine (2016): - Study on interindividual variability in pregabalin pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese pain patients - Pregabalin PK-PD in Japanese pain patients - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000024568). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024568	JPRN-UMIN000024568	A1	A1
3496	Daiichi-Sankyo Korea (4-16): - AN ASIAN, PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED,DOUBLE-BLIND, PLACEBO- AND PREGABALIN-CONTROLLED,DOSE-FINDING STUDY OF DS-5565 IN PATIENTS WITH PAIN ASSOCIATED WITH DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY - WHO ICTRP (KCT0000403). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	KCT0000403	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000403			
3497	Hospital for Special Surgery, New York (2011): IRB #27092 - Pregabalin for the Treatment of Pain After Posterior Spinal Fusions. - WHO ICTRP (NCT01366196). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366196	NCT01366196	A1	A1
3498	Academic and Community Cancer Research United (2012): NCI-2011-03646 RC11C3 - RC11C3, Pilot Placebo-controlled Evaluation of Pregabalin as a Means to Prevent the Paclitaxel-Associated Acute Pain Syndrome - WHO ICTRP (NCT01637077). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637077	NCT01637077	A1	A1
3499	Nagasaki University Hospital (2018): - Effect of pregabalin on neuropathic pain in Yusho patients: open label pilot study - Effect of pregabalin on neuropathic pain in Yusho patients - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000034468). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034468	JPRN-UMIN000034468	A1	A1
3500	University Hospital, Clermont-Ferrand (2012): 2012-003157-29 CHU-0132 - Co-analgesic Effects of Dexamethasone and Pregabalin After Lumbar Slipped Disc Surgery - WHO ICTRP (NCT01811251). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811251	NCT01811251	A1	A1
3501	Professor Yahya Shehabi (2019): None - Pregabalin for the prevention of chronic pain after cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12619000428167). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000428167	ACTRN12619000428167	A1	A1
3502	Unimed Pharm (2-28): - A randomized, open-label, six-sequence, three-period, three-treatment, multiple dosing clinical trial to investigate the pharmacokinetic drug interaction between Pregabalin and Thioctic acid after oral administration in healthy male volunteers - WHO ICTRP (KCT0000689). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000689	KCT0000689	A1	A1
3503	Daewon Pharmaceutical Co., Ltd. (2017): DW1502-301 - A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel, Active-controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of 'GLA5PR GLARS-NF1 Tab.' and 'Pregabalin' in Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (NCT03221907). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221907	NCT03221907	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3504	Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences (2019): Z181100001718153 - Comparison the Treatment Effects Between Ba-Duan-Jin and Pregabalin in Patients With Fibromyalgia - WHO ICTRP (NCT03797560). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797560	NCT03797560	A1	A1
3505	Orthopaedic Research Institute of Queensland (ORIQL) (2017): Nil - Post operative pain and sleep function in rotator cuff repair using pregabalin, amitryptyline or temazepam as an adjunct to pain management: a randomized, placebo controlled trial. - WHO ICTRP (ACTRN12617000372381). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000372381	ACTRN12617000372381	A1	A1
3506	Pfizer Inc 235 East 42nd Street, New York, NY10017 US (2013): 2010-023263-18-CZ A0081105 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - WHO ICTRP (2010-023263-18). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023263-18-GR	2010-023263-18	A1	A1
3507	Okayama University Hospital,Department of Otolaryngology-Head and Neck surgery (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005479). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005479	JPRN-UMIN000005479	A1	A1
3508	University of Missouri-Columbia (2019): 2013680 - Perioperative Pregabalin as Part of a Multimodal Treatment Plan for Pain After Ureteroscopy With Stent Placement: a Pilot - WHO ICTRP (NCT03927781). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03927781	NCT03927781	A1	A1
3509	University Hospital, Lille (2016): 2013_21 2014-000505-12 - Interest of Pregabalin (Lyrica) on the Treatment of Reflex Earache in Head and Neck Cancer. - WHO ICTRP (NCT02924675). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924675	NCT02924675	A1	A1
3510	Tokyo University, Dep. of Hematology and Oncology (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005647). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005647	JPRN-UMIN000005647	A1	A1
3511	Fujian Provincial Geriatric Hospital (1-03): - Efficacy and Safety of Doloxetine in the Treatment of Subacute Herpes Zoster Neuralgia - WHO ICTRP (ChiCTR1900027181). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	ChiCTR1900027181	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027181			
3512	McMaster University (2014): PLAN14001 - Pregabalin and Lidocaine in Breast Cancer Surgery to Alter Neuropathic Pain (PLAN): A Pilot Trial - WHO ICTRP (NCT02240199). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02240199	NCT02240199	A1	A1
3513	University of Texas Southwestern Medical Center (2014): - Effects of Pre-operative Pregabalin and Ketamine to Prevent Development of Phantom Pain in Patients Undergoing Lower Extremity Amputation - WHO ICTRP (NCT02311777). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311777	NCT02311777	A1	A1
3514	Juntendo University School of Medicine, Pulmonary Critical Care Medicine (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005829). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005829	JPRN-UMIN000005829	A1	A1
3515	St George's University of London (2012): 11.0126 - Pain management in osteoarthritis using the centrally acting analgesics duloxetine and pregabalin - Pain management in osteoarthritis using centrally acting analgesics (DUPRO) - WHO ICTRP (2011-003803-39). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003803-39-GB	2011-003803-39	A1	A1
3516	Department of Orthopedic Surgery Kobe University Graduate School of Medicine (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000007419). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007419	JPRN-UMIN000007419	A1	A1
3517	Hamedan University of Medical Sciences (9-23): - Effect of melatonin supplement versus placebo on the severity of pain, sleep disorder, and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N299). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N299	IRCT20120215009014N299	A1	A1
3518	University of South Florida (2007): 105362 3 - Pregabalin (Lyrica) for the Treatment of Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT00584246). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00584246	NCT00584246	A1	A1
3519	Sanandaj University of Medical Sciences (5-23): - comparison effect of oral pregabalin and intravenous ketamine in post operating pain management in T.A.H - WHO ICTRP (IRCT20180428039448N1). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180428039448N1	IRCT20180428039448N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3520	Department of General Thoracic and Cardiovascular Surgery, University of Toyama (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000007757). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007757	JPRN-UMIN000007757	A1	A1
3521	Seoul National University Hospital (2019): 1903-121-1021 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Assess Efficacy and Safety of Pregabalin in Willis-Ekbom Disease/Restless Legs Syndrome - WHO ICTRP (NCT04161027). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161027	NCT04161027	A1	A1
3522	Norfolk and Norwich University Hospitals NHS FoundationTrust (UK) (2011): 2010UROL02 Nil known - Self Management Activation Randomised Trial for Prostatitis (SMART-P) - WHO ICTRP (ISRCTN21012555). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN21012555	ISRCTN21012555	A1	A1
3523	Cairo University (2019): CairoU11112017 - Oral Pregabalin Versus Intravenous Hydrocortisone in Treatment of Postdural Puncture Headache After Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section - WHO ICTRP (NCT03910088). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03910088	NCT03910088	A2	A2
3524	Pfizer Ltd. (2004): A0081012 N/A - An 8-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible dose study of Pregabalin (300-600 mg/day) and Venlafaxine XR (75-225 mg/day) for the acute treatment of DSM-IV Generalized Anxiety Disorder in outpatients. - N/A - WHO ICTRP (2004-001500-13). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001500-13-IE	2004-001500-13	A3	A3
3525	Kyoto Prefectural University of Medicine (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000007974). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007974	JPRN-UMIN000007974	A1	A1
3526	Toyama Prefectural Central Hospital (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000009464). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009464	JPRN-UMIN000009464	A1	A1
3527	National Cancer Institute, Egypt (2016): NCI,IRB 2010014053.3 - Analgesic Potentials of Preoperative Oral Pregabalin,Intravenous Magnesium Sulphate and Their Combination in Acute Post-thoracotomy Pain.(Randomized,Double-Blind Study) - WHO ICTRP (NCT02678117). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678117	NCT02678117	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3528	Yuhan Corporation (2016): YHD1119-102 - A Open-label, Randomized, Crossover Clinical Trial to Assess the PK of Pregabalin CR After Multiple Dosing as Compared to Pregabalin IR and the Food Effect of High Fat Diet After Single Dosing in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02783638). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02783638	NCT02783638	A1	A1
3529	Medical University of Vienna, Department of Anaesthesia, General Critical Care and Pain Management (2019): MACSevoPregabalin - - WHO ICTRP (2017-001439-37). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001439-37-AT	2017-001439-37	A1	A1
3530	Osaka City University Graduate School of Medicine Department of Surgical Oncology (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010438). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010438	JPRN-UMIN000010438	A1	A1
3531	University of Miami (2016): 20160095 - Can Pregabalin Reduce the Frequency and Severity of Dry Eye Symptoms After Laser-assisted in Situ Keratomileusis? - WHO ICTRP (NCT02701764). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02701764	NCT02701764	A1	A1
3532	Pfizer Ltd (2006): A0081101 N/A - - WHO ICTRP (2006-001840-30). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001840-30-GB	2006-001840-30	A1	A1
3533	Beni-Suef University (2018): FM-BSU REC 006/2018 - The Effect of Oral Pregabalin on Epidural-induced Shivering and Epidural Characteristics in Gynecological Surgeries, a Prospective Randomized Double-blind Study - WHO ICTRP (NCT03721432). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03721432	NCT03721432	A1	A1
3534	Esfahan University of Medical Sciences (8-07): - Comparison of the prophylactic effects of gabapentin, pregabalin and oral celecoxib and placebo on controlling of postoperative pain in orthopaedic lower extremities surgery with spinal anesthesia - WHO ICTRP (IRCT20180722040557N1). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180722040557N1	IRCT20180722040557N1	A1	A1
3535	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT4 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by functional magnetic resonance imaging (FMRI) of the brain - WHO ICTRP (2019-000908-15). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2019-000908-15	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000908-15-DK			
3536	Kansai Clinical Oncology Group (2013): KCOG-G1304 - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010688). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010688	JPRN-UMIN000010688	A1	A1
3537	Queen Mary, University of London (2012): 2006neuro06 - Effects of Pregabalin on acid-induced oesophageal pain hypersensitivity in male and female healthy adult volunteers, as investigated in a single centre, placebo-controlled, double-blind, randomised, two-period, cross-over study. - The effect of Pregabalin on human visceral pain hypersensitivity - WHO ICTRP (2006-000499-33). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000499-33-GB	2006-000499-33	A1	A1
3538	Oroumia University of Medical Sciences (1-22): - The effect of pregabalin on the prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia - WHO ICTRP (IRCT20160430027677N11). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160430027677N11	IRCT20160430027677N11	A1	A1
3539	Krka, d.d., Novo Mesto (2019): KCT11/2017â€“BLOSSOM - Efficacy of pregabalin and duloxetine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN): the effect of pain on cognitive function, sleep and quality of life (BLOSSOM) - BLOSSOM - WHO ICTRP (2017-004341-24). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004341-24-SI	2017-004341-24	A1	A1
3540	Osaka Medical College Hospital (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000015872). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015872	JPRN-UMIN000015872	A1	A1
3541	Ildong pharmaceutical (5-11): NCT02103686 - A Randomized, Open-label, 3-way Crossover Clinical Trial to Compare The Pharmacokinetics of A Pregabalin Controlled Release Tablet 300mg With Immediate Release Formulation and to Assess the Effect of High Fat Diet in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (KCT0001476). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001476	KCT0001476	A1	A1
3542	Tadatoshi Muratani (2015): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000019577). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019577	JPRN-UMIN000019577	A1	A1
3543	Pfizer Limited (2005): A0081072 Not applicable - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial of the Anxiolytic Efficacy of Pregabalin and Alprazolam IR in Subjects with Anxiety prior to Dental Procedure - Not applicable - WHO ICTRP (2005-003006-	2005-003006-29	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	29). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003006-29-GB			
3544	Faculty of medicine, Menofia University, Egypt. (2016): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000022031). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022031	JPRN-UMIN000022031	A1	A1
3545	Pfizer (2011): 2011-001412-65 A0081106 - A 12-MONTH OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS 1 MONTH TO 16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES AND PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS 5 TO 65 YEARS OF AGE WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - WHO ICTRP (NCT01463306). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463306	NCT01463306	A1	A1
3546	Assiut University (2018): thoracic sympathectomy - Radiofrequency Thoracic Sympathectomy for Chronic Postmastectomy Pain; Randomized Placebo Controlled Study - WHO ICTRP (NCT03494426). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03494426	NCT03494426	A1	A1
3547	GL PharmTech (2-11): - A randomized, open, single-dose, 3-treatment, 3-period, 6-sequence crossover study in healthy male subjects to evaluate the pharmacokinetics of GLA5PR GLARS-NF1 tablet 150mg and LYRICAÂ® capsule 75mg - WHO ICTRP (KCT0001311). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001311	KCT0001311	A1	A1
3548	School of pharmacy, Showa University (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000029717). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029717	JPRN-UMIN000029717	A1	A1
3549	(): - - WHO ICTRP (). Stand des Eintrags: . [Zugriff: 23.10.2020]. URL:		A7	A7
3550	John Hunter Hospital (2011): Nil - Pregabalin and Speech pathology Treatment for Idiopathic and Refractory Chronic Cough: A Randomised Treatment Controlled Trial with the primary outcomes of cough quality of life and objective cough frequency. - WHO ICTRP (ACTRN12611001186943). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001186943	ACTRN12611001186943	A1	A1
3551	Teikyo University, School of Medicine, Department of Surgery (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006672). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006672	JPRN-UMIN000006672	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3552	King Edward Memorial Hospital (2014): Nil - In lactating women immediately post delivery, when given a single dose of gabapentin or pregabalin, how much drug transfers in to breast milk? - WHO ICTRP (ACTRN12614000447651). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000447651	ACTRN12614000447651	A1	A1
3553	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2011): A0081106 - A 12-MONTH OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC SUBJECTS 1 MONTH TO 16 YEARS OF AGE WITH PARTIAL ONSET SEIZURES AND PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS 5 TO 65 YEARS OF AGE WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - WHO ICTRP (2011-001412-65). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001412-65-HU	2011-001412-65	A1	A1
3554	aichi medical university (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000008540). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008540	JPRN-UMIN000008540	A1	A1
3555	Pfizer (2010): A9011015 - A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, 2-Way Crossover Methodology Study Designed To Assess The Reproducibility And Sensitivity Of Quantitative Sensory Testing (QST) In Patients With Neuropathic Pain Treated With Pregabalin Vs Placebo - WHO ICTRP (NCT01117766). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01117766	NCT01117766	A1	A1
3556	Shionogi & Co., Ltd. (2015): - A Study of Duloxetine (LY248686) in Participants With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152876). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152876	JPRN-JapicCTI-152876	A1	A1
3557	Aristotle University of Thessaloniki, Greece (2016): None - Correlation study of polymorphisms in genes SLC7A5 and SLC22A4 with the pregabalin efficacy and safety in patients with chronic low back pain. - WHO ICTRP (ACTRN12616001649404). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001649404	ACTRN12616001649404	A1	A1
3558	Higashi Omiya General Hospital (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000009234). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009234	JPRN-UMIN000009234	A1	A1
3559	PerSeUS: Perpetual Study estimated-by United Sections in Gifu (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000012936). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012936	JPRN-UMIN000012936	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3560	Qilu Hospital of Shandong University (2-08): - A single-center, prospective, randomized, controlled clinical trial: a clinical study for the safety and efficacy of pregabalin in the treatment of central - mediated abdominal pain syndrome - WHO ICTRP (ChiCTR1900028026). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028026	ChiCTR1900028026	A1	A1
3561	Akita University Graduate School of Medicine (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000014515). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014515	JPRN-UMIN000014515	A1	A1
3562	Menoufia University (2019): MenoufiaU2019/7 - The Effect of Pregabalin Premedication on Anaesthetic Requirements and Recovery Time After Knee Arthroscopy - WHO ICTRP (NCT03926000). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03926000	NCT03926000	A1	A1
3563	Institut Cancerologie de l'Ouest (2018): ICO-A-2018-10 - Multicentric, Open, Randomized Study Comparing Topical Treatment by Patch of Capsaicin to 8% (Qutenza) to Pregabalin Oral in the Early Treatment of Neuropathic Pain After Primary Surgery for Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03794388). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03794388	NCT03794388	A1	A1
3564	West China Hospital, Sichuan University . (1-05): - The analgesic efficacy of Pregabalin and NSAID in Postoperative Acute Pain following Total Knee Arthroplasty: a prospective study design?for randomized, double-blind controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR2000028868). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000028868	ChiCTR2000028868	A1	A1
3565	Faculty of Dental Science, Kyushu University, Department of Dental Anesthesiology (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000015674). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015674	JPRN-UMIN000015674	A1	A1
3566	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (1-03): - Safety and effectiveness of pregabalin in the management of postoperative pain in lumbar surgery - WHO ICTRP (ChiCTR2000028775). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000028775	ChiCTR2000028775	A1	A1
3567	Department of Orthopaedic Surgery, Hirosaki University School of Medicine & Hospital (2016): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000022237). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022237	JPRN-UMIN000022237	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3568	HÃ´pital Universitaire Fattouma Bourguiba (2020): KMalek - Does Pregabalin Improve Post-operative Pain After C-section Delivery - WHO ICTRP (NCT04259073). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04259073	NCT04259073	A1	A1
3569	Xgene Pharmaceutical Pty Ltd (2019): XG005-02 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending, Single and Multiple Oral Dose Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of XG005 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (ACTRN12619001131145). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001131145	ACTRN12619001131145	A1	A1
3570	The First Hospital of Shanxi Medical University (2-29): - Effect of pregabalin monotherapy on sleep in adult patients with focal epilepsy - WHO ICTRP (ChiCTR1900028636). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028636	ChiCTR1900028636	A2	A2
3571	DAIICHISANKYO Co.,Ltd. (2011): NCT01504412 - An Asian, phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo- and pregabalin-controlled, dose-finding study of DS-5565 in patients with pain associated with diabetic peripheral neuropathy - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111713). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111713	JPRN-JapicCTI-111713	A1	A1
3572	Pfizer (2012): 2010-023263-18 A0081105 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER TRIAL OF PREGABALIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PEDIATRIC AND ADULT SUBJECTS WITH PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES - PROTOCOL A0081105 - WHO ICTRP (NCT01747915). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01747915	NCT01747915	A1	A1
3573	Yungjin Pharm. Co., Ltd. (2017): YJ16-101 - A Randomized, Open-label, Phase I Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetic Characteristics and Safety/Tolerability of YNP-1807 Compared to LyricaÂ® After Oral Administration in Healthy Adult Volunteers: Part I- Single Dosing/Part II- Multiple Dosing - WHO ICTRP (NCT03261427). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03261427	NCT03261427	A1	A1
3574	Teikyo University School of Medicine (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026336). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026336	JPRN-UMIN000026336	A1	A1
3575	Kimura Yoshiyuki (2019): Nil known - The Study Regarding Influence on Safety and Efficacy of - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031190113). Stand des Eintrags:	JPRN-jRCTs031190113	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190113			
3576	Dept. of Orthopaedic Surgery (2019): - Examination of efficacy and safety treated by Mirogabalin in patients with peripheral neuropathy in Orthopaedic disease - Examination of efficacy and safety treated by Mirogabalin in patients with peripheral neuropathy in Orthopaedic disease - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000037150). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037150	JPRN-UMIN000037150	A1	A1
3577	Juntendo university (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026889). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026889	JPRN-UMIN000026889	A1	A1
3578	Kamiyama Masataka (2020): - Studies on pain control in musculoskeletal chronic pain diseases. - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs031190172). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190172	JPRN-jRCTs031190172	A1	A1
3579	Yousra Hisham Abdel Fattah (2019): 0303417 - The Efficacy of Pregabalin as a Monotherapy Versus Combined Pregabalin and Milnacipran in the Management of Fibromyalgia. - WHO ICTRP (NCT03905486). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03905486	NCT03905486	A1	A1
3580	Dr Robert Will (2013): NIL - A randomized, blinded, comparator-controlled trial investigating a 28-day course of Lyrica in participants with knee osteoarthritis who exhibit neuropathic pain, compared with a 28-day course of acetaminophen. - WHO ICTRP (ACTRN12613000840785). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000840785	ACTRN12613000840785	A1	A1
3581	Kermanshah University of Medical Sciences (1-08): - Comparing the effectiveness of olive leaf extract and Pregabalin on symptomatic treatment of diabetic neuropathy - WHO ICTRP (IRCT20100513003922N4). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20100513003922N4	IRCT20100513003922N4	A1	A1
3582	Assaf-Harofeh Medical Center (2020): ASF-20-0008 - Hyperbaric Oxygen Therapy vs. Pharmaceutical Therapy in Patients Suffering From Fibromyalgia That Was Induced by Emotional Trauma: Prospective, Randomized, Two Active Arms Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04316702). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316702	NCT04316702	A1	A1
3583	Yale University (2008): 0701002184 DPMC R01DA020752 VA 0023 - Pregabalin Given to Tobacco Users to Study Addiction - WHO ICTRP (NCT00644137). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00644137	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00644137			
3584	Mohamed Y. Makharita (2014): none - Ultrasound guided intercostal nerve block using pulsed radiofrequency in management of thoracic postherpetic neuralgia (PHN) in adult patients who had chest wall PHN at T2-T11 of more than 6 months duration, who had moderate and severe pain (VAS more than 30 mm). - WHO ICTRP (ACTRN12614000941662). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000941662	ACTRN12614000941662	A1	A1
3585	Benno Rehberg-Klug (2017): PREVENT - Swiss Multi-centre, Randomized, Placebo Controlled Trial of Pregabalin for Prevention of Persistent Pain in High Risk Patients Undergoing Breast Cancer Surgery - WHO ICTRP (NCT03216187). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03216187	NCT03216187	A1	A1
3586	Hamedan University of Medical Sciences (8-05): - Evaluating the effects of oral N-acetyl cysteine as an adjuvant therapy for pain management and serum level of oxidative stress bio-markers in patients with painful diabetic neuropathy: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20150629022965N19). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150629022965N19	IRCT20150629022965N19	A1	A1
3587	McMaster University (2009): 06-273 - A Study of Pregabalin (Lyrica) Augmentation in Serotonin Reuptake Inhibitor-Refractory Obsessive Compulsive Disorder - WHO ICTRP (NCT00994786). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00994786	NCT00994786	A1	A1
3588	The Hospital for Sick Children (2019): 1000060628 - A Double-blind, Randomized, Cross-over, Feasibility Trial of Pregabalin for the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-associated Neuropathic Pain and Itch - WHO ICTRP (NCT03928093). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928093	NCT03928093	A1	A1
3589	Kerman University of Medical Sciences (5-13): - Comparison of duloxetine and pregabalin in the management of burn associated pain - WHO ICTRP (IRCT20150609022637N6). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150609022637N6	IRCT20150609022637N6	A1	A1
3590	Krka, d.d., Novo mesto (2020): 2017-004341-24-SI KCT11/2017-BLOSSOM - Efficacy of pregabalin and duloxetine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN): the effect of pain on cognitive function, sleep and quality of life (BLOSSOM) - BLOSSOM - WHO ICTRP (2017-004341-24). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2017-004341-24	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004341-24-HR			
3591	Saint Savvas Anticancer Hospital (2017): CRBD orthopedic operations - Effect of Pregabalin Administration on Catheter- Related Bladder Discomfort in Orthopedic Surgical Operations - WHO ICTRP (NCT03232021). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03232021	NCT03232021	A1	A1
3592	Joshua A. Lile, Ph.D. (2012): R01DA036550 - Behavioral Effects of Drugs (Outpatient)(43) - WHO ICTRP (NCT01511640). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01511640	NCT01511640	A5	A5
3593	University of Utah (2019): 121505 - A Multimodal Analgesia Protocol Adapted for Ambulatory Surgery - WHO ICTRP (NCT04015908). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04015908	NCT04015908	A1	A1
3594	Qilu Hospital of Shandong University (2-12): - A single center, prospective, randomized, controlled trial: the safety and efficacy of pregabalin combined with gastric motility drugs in the treatment of belch patients - WHO ICTRP (ChiCTR1900028120). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028120	ChiCTR1900028120	A1	A1
3595	Tabriz University of Medical Sciences (7-22): - Comparison of pain relief efficacy of pre empetive intravenous ketorolac and oral pregabalin in patients undegoing mandibular fracture surgery - WHO ICTRP (IRCT20150628022951N10). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150628022951N10	IRCT20150628022951N10	A1	A1
3596	The University of Texas Health Science Center, Houston (2018): HSC-MS-18-0036 - MAST Trial: Multi-modal Analgesic Strategies in Trauma - WHO ICTRP (NCT03472469). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472469	NCT03472469	A1	A1
3597	Oroumia University of Medical Sciences (1-24): - Comparison the effect of oral pregabaline and clonidine on postoperative pain in tonsillectomy surgery with general anesthesia. - WHO ICTRP (IRCT20160430027677N19). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160430027677N19	IRCT20160430027677N19	A1	A1
3598	Iran University of Medical Sciences (6-23): - Comparing The Analgesic Effect Of Agomelatin Versus Placebo In Combination With Pregabalin In Patients With Chronic Low Back Pain : A Randomized , Double-Blinded Study - WHO ICTRP (IRCT20200620047852N1). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	IRCT20200620047852N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200620047852N1			
3599	VA Office of Research and Development (2013): 6125 SPLD-016-12F - RCT of Duloxetine & Pregabalin for the Treatment of Gulf War Illness in Veterans - WHO ICTRP (NCT01846182). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01846182	NCT01846182	A1	A1
3600	Professor Michael Paech (2005): - Single-dose Pregabalin in Postoperative Pain Relief after Minor Gynaecological Surgery - WHO ICTRP (ACTRN12605000223639). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12605000223639	ACTRN12605000223639	A1	A1
3601	Ankara Diskapi Training and Research Hospital (2018): pregabalin - Effect of Pregabalin or Adductor Canal Block on Postoperative Analgesia After Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction (ACL) - WHO ICTRP (NCT03530280). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03530280	NCT03530280	A1	A1
3602	Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology (1-01): - Effect of preoperative oral pregabalin for acute postoperative pain in patients undergoing temporal craniotomy - WHO ICTRP (ChiCTR1900027120). Stand des Eintrags: 04.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027120	ChiCTR1900027120	A1	A1
3603	KRKA (2020): 2017-004341-24 KCT 11/2017 - Efficacy of Pregabalin and Duloxetine in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (PDPN): the Effect of Pain on Cognitive Function, Sleep and Quality of Life (BLOSSOM) - WHO ICTRP (NCT04246619). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04246619	NCT04246619	A1	A1
3604	InCor Heart Institute (2019): 17907319.5.0000.8069 SDC DT 023/19/122 - Preemptive Analgesia With Pregabalin in Heart Surgery: a Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04173390). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173390	NCT04173390	A1	A1
3605	Dr Alex Konstantatos (2014): Nil - A Prospective Study of the Effects of Pregabalin versus Placebo on the incidence and intensity of pain after thoracoscopic surgery - WHO ICTRP (ACTRN12614000554662). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000554662	ACTRN12614000554662	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3606	Pfizer Ltd, Ramsgate Rd, Sandwich, Kent, United Kingdom (2006): A0081046 N/A - A RANDOMIZED, COMPARATIVE, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER, MONOTHERAPY, STUDY OF PREGABALIN (LYRICA) AND LAMOTRIGINE (LAMICTAL) IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PARTIAL SEIZURES - N/A - WHO ICTRP (2005-004023-19). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004023-19-GB	2005-004023-19	A1	A1
3607	Usha Gurunathan (2012): NIL - The effect of pregabalin and celecoxib on the analgesic requirements after laparoscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (ACTRN12612000447853). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000447853	ACTRN12612000447853	A1	A1
3608	The Townsville Hospital (2013): NIL - Pregabalin versus Gabapentin for the Treatment of Sciatica: A Randomised, Double-Blind, Cross-over Study. - WHO ICTRP (ACTRN12613000559718). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000559718	ACTRN12613000559718	A1	A1
3609	Seoul National University Boramae Hospital (2011): 06-2010-132 IG-KOR-014-2010 - A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of 6-week Treatment of Pregabalin Against Frequent Muscle Cramp in Patients With Liver Cirrhosis - WHO ICTRP (NCT01271660). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271660	NCT01271660	A1	A1
3610	St. Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute (2014): BRPI-PGBL-A01 - Double Blind Placebo Controlled Randomized Clinical Trial of Pregabalin for Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT02205879). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02205879	NCT02205879	A1	A1
3611	Universidade Federal de Alfenas (2020): 3.334.050 - Use of Oral Pregabalin as Preemptive Analgesia in Abdominal Hysterectomy: Evaluation of Postoperative Pain and Opioid Consumption - WHO ICTRP (NCT04495374). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495374	NCT04495374	A1	A1
3612	Nevakar, Inc. (2020): CP-NVK009-0004 - A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Intravenous Pregabalin and Acetaminophen (OfirmevÂ®) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT04265456). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04265456	NCT04265456	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3613	Faculdade de Medicina do ABC (2019): IBCC 01 - Phase II Study of Pregabalin for the Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting - WHO ICTRP (NCT04181346). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181346	NCT04181346	A1	A1
3614	Rasht University of Medical Sciences (1-05): - Comparison of duloxetine and pregabalin Effects on invalidation score and depression in Patients with Fibromyalgia. - WHO ICTRP (IRCT20181113041646N1). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181113041646N1	IRCT20181113041646N1	A1	A1
3615	ORIQL (2015): Nil - In Patients undergoing total knee arthroplasty does the addition of temazapam, amitriptyline or pregabalin in the post operative period help to improve pain and sleep, A placebo controlled trial. - WHO ICTRP (ACTRN12615000413527). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000413527	ACTRN12615000413527	A1	A1
3616	Nevakar, Inc. (2020): CP-NVK009-0005 - A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Comparator-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Intravenous Pregabalin and Acetaminophen Compared to Acetaminophen and Placebo in Subjects Undergoing Bunionectomy - WHO ICTRP (NCT04495283). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04495283	NCT04495283	A2	A2
3617	New York State Psychiatric Institute (2017): 7491 - An Open-Label Pilot Study of Pregabalin as Treatment for Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT03256253). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03256253	NCT03256253	A1	A1
3618	Pfizer (2006): A6061021 - [S,S]-Reboxetine Add-On Trial: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial Of [S,S]-Reboxetine In Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN) Concomitantly Treated With Pregabalin. - WHO ICTRP (NCT00334685). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00334685	NCT00334685	A1	A1
3619	Assiut University (2018): Comparison of oral lamotrigine - Comparison of Oral Lamotrigine Versus Pregabalin for Control of Acute and Chronic Pain Following Modified Radical Mastectomy: Controlled Double-blind Study - WHO ICTRP (NCT03419949). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419949	NCT03419949	A1	A1
3620	All India Institute of Medical Sciences, Bhubaneswar (2018): IEC/AIIMSBBSR/PGTH/18/12 - Safety and Efficacy of Pre-emptive Tapentadol vs Pregabalin in Post Operative Pain Following Unilateral Total Knee Arthroplasty- A Randomised, Double Blind, Active Control,	NCT03604354	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03604354). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03604354			
3621	Nepalese Army Institute of Health Sciences. (2019): - Use of Pregabalin for attenuation of hemodymanic response to laryngoscopy and intubation in treated hypertensive patients - Use of Pregabalin for attenuation of hemodymanic response to laryngoscopy and intubation in treated hypertensive patients - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000037103). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037103	JPRN-UMIN000037103	A1	A1
3622	Pfizer (2019): A0081364 - POST-MARKETING SURVEILLANCE (PMS) TO OBSERVE THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF LYRICA(REGISTERED) CR EXTENDED RELEASE TABLETS - WHO ICTRP (NCT04171453). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04171453	NCT04171453	A5	A5
3623	Kojima Toshihisa (2019): UMIN000021247 - Tocilizumab treatment with Reducing and stopping methotreXate in patients with rheumatoid arthritis in stable low disease activity-state - T-ReX study - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs041180071). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180071	JPRN-jRCTs041180071	A1	A1
3624	Pfizer Limited (2009): A0081143 NCT00537940 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Center, Comparative, Flexible Dose Trial Of Pregabalin Versus Gabapentin As Adjunctive Therapy In Subjects With Partial Seizures - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000422). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000422	CTRI/2009/091/000422	A3	A3
3625	Abd-Elazeem Abd-Elhameed Elbakry (2018): 2018/10/15/5 - Dexmedetomidine With or Without Pregabalin Premedication for Conscious Sedation During Cataract Surgery Under Topical Anesthesia. A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT03735368). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03735368	NCT03735368	A1	A1
3626	John Hunter Hospital-Hunter Integrated Pain Service (2008): - Can Pregabalin prevent persistent post amputation pain? - WHO ICTRP (ACTRN12608000088347). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000088347	ACTRN12608000088347	A1	A1
3627	Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital (2020): ozgeilleez - Comparison of the Efficacy of Duloxetine and Pregabalin in Patients With Knee Osteoarthritis With Mix Type Pain - WHO ICTRP	NCT04532684	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT04532684). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04532684			
3628	Pfizer Limited (2010): A0081251 NCT01145417 - An Open-Label, Extension Safety Trial Of Pregabalin In Subjects With Neuropathic Pain Associated With HIV Neuropathy - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001319). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001319	CTRI/2010/091/001319	A1	A1
3629	The Alfred (2019): none - Prospective, randomised, controlled trial studying the analgesic effects of intravenous lignocaine on donor site pain in patients with burns. - WHO ICTRP (ACTRN12619000100190). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000100190	ACTRN12619000100190	A1	A1
3630	Pfizer Limited (2009): A0081229 NCT00905437 - Randomized Double-Blind, Multi-Center Study Of Efficacy And Tolerability Of Pregabalin Versus Placebo As An Adjunct To Standard Of Care For Perioperative Management Of Patients Undergoing Primary or secondary Total Hip Arthroplasty - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000645). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000645	CTRI/2009/091/000645	A1	A1
3631	The George Institute for Global Health (2013): None - PRECISE, a two arm, double blind randomised controlled trial of pregabalin in addition to usual care compared to placebo with usual care for reducing leg pain in patients with sciatica. - WHO ICTRP (ACTRN12613000530729). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000530729	ACTRN12613000530729	A1	A1
3632	Pfizer Limited (2009): A0081096 NCT00351611 - Prospective Randomized 12-Week Controlled Study Of Visual Field Change In Subjects With Partial Seizures Receiving Pregabalin Or Placebo - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000872). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000872	CTRI/2009/091/000872	A1	A1
3633	Niranjan Y (2011): NIL - A CLINICAL STUDY ON THE MANAGEMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY WITH DASHAMOOLADI RASAYANA COMPOUND - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001885). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001885	CTRI/2011/07/001885	A1	A1
3634	Dr Jane Manning (2014): nil known - Pregabalin vaginal cream to be used in women with chronic idiopathic vulvovaginal pain: A double blind, placebo controlled randomized trial of Pregabalin cream vs placebo cream on vulvo-vaginal pain and sexual function. - WHO ICTRP (ACTRN12614001153606). Stand des Eintrags: 01.01.2020.	ACTRN12614001153606	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001153606			
3635	Research society for the study of diabetes in India RSSDI (2010): NIL - A COMPARATIVE STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY BETWEEN GABAPENTIN, PREGABALIN AND DULOXETINE IN PATIENTS WITH PAINFUL DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/001058). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/001058	CTRI/2009/091/001058	A1	A1
3636	proff u k misra (2012): NIL - Efficacy and safety of pregabalin vs amitriptyline in chronic low back pain Ã¢?? A randomized control trial - no - WHO ICTRP (CTRI/2012/07/002833). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002833	CTRI/2012/07/002833	A1	A1
3637	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2016): 2016-003146-89 STH18976 - A multicentre, double-blind, centre-stratified multi-period crossover trial to evaluate the efficacy of the Optimal Pathway for TreatIng neurOpathic paiN in Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (ISRCTN17545443). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17545443	ISRCTN17545443	A1	A1
3638	Ataturk University (2015): None - The effects of a single dose preemptive pregabalin on acute and chronic pain after inguinal hernia repair with mesh under spinal anesthesia - WHO ICTRP (ACTRN12615000435583). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000435583	ACTRN12615000435583	A1	A1
3639	Pfizer Limited (2010): A0081244 NCT01049217 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial Of Pregabalin Versus Placebo In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With HIV Neuropathy (Pregabalin A0081244) - Not Applicable - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001074). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001074	CTRI/2010/091/001074	A1	A1
3640	Indian Spinal Injuries Centre (2015): NIL - Difference in clinical presentation, pattern of presentation and prognosis of the two types of lumbar disc herniation - WHO ICTRP (CTRI/2015/06/005881). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/06/005881	CTRI/2015/06/005881	A1	A1
3641	Epworth HealthCare (2015): None - Efficacy of Pregabalin plus standard care peri-operative analgesia compared to standard care analgesia in patients aged between 35 and 75 years undergoing arthroscopic or minimally invasive shoulder surgery. - WHO ICTRP (ACTRN12615001175561). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	ACTRN12615001175561	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001175561			
3642	Pfizer Limited (2011): A0081231 NCT01020526 - A 6-MONTH, OPEN-LABEL, SAFETY TRIAL OF PREGABALIN IN ADOLESCENT PATIENTS WITH FIBROMYALGIA - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/006072). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006072	CTRI/2010/091/006072	A1	A1
3643	Post Graduate Institute Of Medical Education Research (2016): NIL - Efficacy of preemptive multimodal analgesia for post operative pain relief in trauma patients undergoing lower limb surgery-A Randomised trial - WHO ICTRP (CTRI/2016/02/006692). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/02/006692	CTRI/2016/02/006692	A1	A1
3644	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences SGPGIMS (2012): NIL - Comparison of Lamotrigine and Pregabalin in the Treatment of central post-stroke pain, a randomized control study and treatment of refractory cases randomly by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and placebo. - No - WHO ICTRP (CTRI/2012/02/002438). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002438	CTRI/2012/02/002438	A1	A1
3645	University Hospital, Antwerp (2017): R017007 - Safety, Efficacy and Patient Acceptability of Topical Treatment Versus Systemic Treatment: a Randomized, Multicentre, Comparative Pragmatic Trial in Adult Patients Suffering From Diverse Localized Neuropathic Pain (LNP) Syndromes - WHO ICTRP (NCT03348735). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03348735	NCT03348735	A1	A1
3646	University of Maryland, Baltimore (2016): 00069465 - Pharmacogenetic Treatment With Anti-Glutaminergic Agents for Comorbid PTSD & AUD - WHO ICTRP (NCT02884908). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884908	NCT02884908	A1	A1
3647	King Edward Memorial Hospital for Women (2016): None - Pregabalin for the management of post-dural puncture headache after unintentional dural puncture in obstetric patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (ACTRN12616000016437). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000016437	ACTRN12616000016437	A1	A1
3648	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (2016): NIL - Effect of perioperative administration of pregabalin on acute and chronic postoperative pain in patients undergoing breast surgery - WHO ICTRP (CTRI/2016/10/007397). Stand des Eintrags: 07.09.2020.	CTRI/2016/10/007397	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007397			
3649	Saint Savvas Anticancer Hospital (2017): CRBD urologic operations - Effect of Pregabalin Administration on Catheter- Related Bladder Discomfort in Urological Surgical Operations - WHO ICTRP (NCT03229668). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229668	NCT03229668	A1	A1
3650	St. Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute (2017): BRPI-PGBL-OW01 - Randomized Clinical Trial of Pregabalin for Opioid Withdrawal Syndrome - WHO ICTRP (NCT03017430). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03017430	NCT03017430	A1	A1
3651	Investigator Initiated study (2013): EP/PDN/12/2012 - A prospective, controlled, randomized, double blind, comparative, parallel, 2-arms study to evaluate the efficacy and safety of Epalrestat (150 mg) compared to Pregabalin (600 mg) in patients suffering from painful diabetic peripheral neuropathy. - WHO ICTRP (CTRI/2013/05/003646). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/05/003646	CTRI/2013/05/003646	A1	A1
3652	Baskent University (2016): Nil known - Comparison of pregabalin and pregabalin+ intravenous ibuprofen for preemptive (before the procedure) analgesia for posterior lumbar stabilisation operation. - WHO ICTRP (ACTRN12616000591459). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000591459	ACTRN12616000591459	A2	A2
3653	Institute for Post graduate teaching and research in Ayurveda Gujarat Ayurved University (2017): NIL - Evaluation of Madhutailika Basti and Ayurvedic treatment regime in the management of Diabetic polyneuropathy Ã¢?? Randomized Controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/04/008367). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/04/008367	CTRI/2017/04/008367	A1	A1
3654	Iran University of Medical Sciences (2-20): - The comparison of peri-operative administration of pregabalin and duloxetine on post-op pain after TKA - WHO ICTRP (IRCT20190719044276N1). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190719044276N1	IRCT20190719044276N1	A1	A1
3655	Apollo Hospitals Bilaspur (2013): NIL - The efficacy of Pregabalin for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study - WHO ICTRP (CTRI/2013/11/004170). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/11/004170	CTRI/2013/11/004170	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3656	Matsuoka Hiromichi (2020): - International, multi-centre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled of duloxetine versus pregabalin over 14 days for opioid unresponsive cancer-related neuropathic pain - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs051190097). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051190097	JPRN-jRCTs051190097	A1	A1
3657	Kajiki Hospital (2017): - The efficacy of duloxetine for neuropathic pain a comparison of pregabalin - The efficacy of duloxetine for neuropathic pain a comparison of pregabalin - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000028475). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028475	JPRN-UMIN000028475	A1	A1
3658	JIPMER (2017): NIL - Efficacy of Pregabalin and antioxidants combination in reducing pain in chronic pancreatitis compared to placebo:A Randomised controlled trial - WHO ICTRP (CTRI/2017/05/008492). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008492	CTRI/2017/05/008492	A1	A1
3659	NIL (2015): NIL - Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for postoperative analgesia after laparoscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (CTRI/2015/04/005722). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/04/005722	CTRI/2015/04/005722	A1	A1
3660	South Egypt Cancer Institute (2020): Assuit University - Efficacy of Pre-emptive Different Doses of Oral Pregabalin Versus Celecoxib on Sevoflurane and Analgesic Consumption in Patients Subjected for Elective Lumbar Spine Fixation Surgery: a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT04342065). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04342065	NCT04342065	A1	A1
3661	Department of Orthopaedic Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan University (4-23): - The effects of different types of analgesics on postoperative pain, knee function, and healing after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction - WHO ICTRP (ChiCTR2000032223). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032223	ChiCTR2000032223	A1	A1
3662	Daiichi Sankyo Pharma Development AND Daiichi Sankyo Development Limited (2015): NCT02187159 - A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study of DS-5565 in subjects with Pain Associated with Fibromyalgia - WHO ICTRP (CTRI/2015/05/005805). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005805	CTRI/2015/05/005805	A1	A1
3663	NA (2020): - Pregabalin - Pregabalin - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000039332). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	JPRN-UMIN000039332	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039332			
3664	Sun Pharma Laboratories Limited (2017): CRD/15/012 Version No. 2.3, dated 11/OCT/2017 - A randomised multi-centric double blinded comparative study to evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of Pregabalin and Amitriptyline in comparison to monotherapy of Pregabalin and Amitriptyline in patients having Neuropathic Pain in India - WHO ICTRP (CTRI/2017/05/008688). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/05/008688	CTRI/2017/05/008688	A1	A1
3665	Augusta University (2018): 1317015 - Use of Single Dose Pre-Operative Pregabalin for Post-Operative Analgesia in Bilateral Head and Neck Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03714867). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714867	NCT03714867	A1	A1
3666	University of Missouri-Columbia (2019): 2017676 - Perioperative Pregabalin as Part of a Multimodal Treatment Plan for Ureteral Stent Symptoms After Ureteroscopy: a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT04122196). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04122196	NCT04122196	A1	A1
3667	Guanghan People's Hospital (3-12): - Effects of pregabalin on cognitive function after general anesthesia: a randomized controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR2000030728). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030728	ChiCTR2000030728	A1	A1
3668	Dr Sourav Chakrabarty (2016): NIL - A prospective,randomized, comparative study of safety and efficacy of pregabalin, duloxetine, amitriptyline and pregabalin plus amitriptyline in neuropathic pain in a tertiary care hospital in West Bengal - WHO ICTRP (CTRI/2016/08/007163). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007163	CTRI/2016/08/007163	A1	A1
3669	Dr sanjiv choudhary (2017): Not Applicable - To study the safety and efficacy of different systemic treatment modalities with antiviral drug for acute pain and chronic pain of herpes zoster- - WHO ICTRP (CTRI/2017/08/009585). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009585	CTRI/2017/08/009585	A1	A1
3670	Dr Alok Singh (2018): NIL - Evaluation of safety and efficacy of drugs used in peripheral neuropathy in elderly patients. - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011720). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011720	CTRI/2018/02/011720	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3671	Pfizer Ltd (2005): A0081004 n/a - A double blind, randomised, placebo controlled trial of the time to onset of meaningful pain relief in subjects with post herpetic neuralgia (PHN) treated with pregabalin (150-600 mg /day flexible optimised dose or 300 mg/day fixed dose) or placebo - n/a - WHO ICTRP (2004-002563-24). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002563-24-GB	2004-002563-24	A1	A1
3672	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (3-25): - Effect of local infiltration using ropivacaine combined with celebrex and pregabalin on the pain control of spinal surgery: randomized controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR2000031236). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031236	ChiCTR2000031236	A1	A1
3673	Sree Chitra Tirunal Institute of Medical Sciences and Technology (2016): Pregabalin 2016 Version 1.2 dated 18 Feb 2016 - Pregabalin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage - WHO ICTRP (CTRI/2016/10/007363). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007363	CTRI/2016/10/007363	A1	A1
3674	Postgraduate Institute of Medical Education and Research (2018): NIL - Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study Comparing the - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/011841). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/011841	CTRI/2018/02/011841	A1	A1
3675	University of Sydney (2018): ANZGOG 1614/2018 CTC 0226 - Testing individual Interventions to optimize Perioperative care in ovarian cancer Surgery (TIPS). - WHO ICTRP (ACTRN12618002029279). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618002029279	ACTRN12618002029279	A1	A1
3676	Apollo Hospitals Bilaspur (2017): Protocol Version no- 1.0 /Date- 19/Sep/2016 - The efficacy of pregabalin for prevention of etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study - WHO ICTRP (CTRI/2017/03/007978). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/007978	CTRI/2017/03/007978	A1	A1
3677	The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (4-07): ChiMCTR2000003192 - Clinical Effect and Mechanism of Absorbable Suture Floating Implantation on Postherpetic Neuralgia - WHO ICTRP (ChiCTR2000031686). Stand des Eintrags: 01.04.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000031686	ChiCTR2000031686	A1	A1
3678	Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital New Delhi (2018): NIL - Comparison of two doses of pregabalin for postoperative analgesia in patients undergoing surgery for breast cancer - WHO ICTRP	CTRI/2018/04/013295	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(CTRI/2018/04/013295). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013295			
3679	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (8-13): - The effects of pregabalin versus gabapentin combined with NSIADs on the pain of spinal surgery - WHO ICTRP (ChiCTR2000035554). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035554	ChiCTR2000035554	A1	A1
3680	University College of Medical Sciences and GTB Hospital (2017): NIL - A Randomized-Controlled Study on Evaluation Of Yogic Intervention Along With An Integrated Multimodal Approach Using Pregabalin And Thoracic Paravertebral Block On Post Mastectomy Pain Syndrome And Expression Of Micro-Rna 133b Ã¢?? A Pilot Study - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010454). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010454	CTRI/2017/11/010454	A1	A1
3681	Kermanshah University of Medical Sciences (4-25): - Comparing the effect of single doses of preoperative use of Sumatriptan 100 milligram, Pregabalin 75 milligram and Gabapentin 300 milligram on postoperative pain in rhinoplasty - WHO ICTRP (IRCT20140503017537N7). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140503017537N7	IRCT20140503017537N7	A1	A1
3682	Department of anaesthesiology and critical care (2018): NIL - A comparative study to evaluate the analgesic effect of amitriptyline and pregabalin in acute phase of herpes zoster - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014475). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014475	CTRI/2018/06/014475	A1	A1
3683	Dr Nandini D R (2018): NIL - A Comparative Clinical Study of prophylactic Gabapentin and Pregabalin in the prevention od Post Dural Puncture Headache following Subarachnoid block in perianal surgeries. - PDPH - WHO ICTRP (CTRI/2018/01/011461). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011461	CTRI/2018/01/011461	A1	A1
3684	Hamilton Health Sciences Corporation (2020): OPIATE-2020 - Peri-Operative Pregabalin for Reducing opIoid Consumption AfTer Cardiac surgEry: A Randomized Trial - WHO ICTRP (NCT04517110). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517110	NCT04517110	A1	A1
3685	Pfizer Limited (2010): A0081180 NCT01020474 - A 15 Week, Randomized, Double Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Safety And Efficacy Study Of Pregabalin In Adolescents (12-16 Years Old) With Fibromyalgia - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001381). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2010/091/001381	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001381			
3686	University of Pennsylvania (2020): 1UG3DA049694-01 - Combining Pregabalin (LYRICAÂ®) With Lofexidine (LUCEMYRATM): Can it Increase the Success of Transition to Naltrexone? - WHO ICTRP (NCT04218240). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04218240	NCT04218240	A1	A1
3687	Aarhus University (2019): IMI2-PainCare-BioPain-RCT1 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by Peripheral Nerve Excitability Testing (NET) - The effect of analgesics on biomarkers observed by nerve excitability testing - WHO ICTRP (2019-000942-36). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000942-36-DK	2019-000942-36	A1	A1
3688	Hassan Institute of Medical Sciences Hassan (2018): nil - Effect of low dose of oral pregabalin on succinylcholine induced fasciculations and myalgia-A prospective randomized ,double blind,placebo controlled study. - WHO ICTRP (CTRI/2018/04/013534). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013534	CTRI/2018/04/013534	A1	A1
3689	All India Institute of Medical Sciences AIIMS (2018): NIL - A PROSPECTIVE RANDOMIZED PARALLEL GROUP ACTIVE CONTROLLED OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF ADD-ON PREGABALIN OVER STANDARD ANALGESIC TREATMENT IN THE CONTROL OF DENTAL PAIN AFTER 3RD MOLAR SURGERY - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/016145). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016145	CTRI/2018/10/016145	A1	A1
3690	Pfizer Limited (2011): A0081194 NCT01262677 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Trial Of Pregabalin Controlled Release Formulation As Adjunctive Therapy In Adults With Partial Onset Seizures - Protocol A0081194 - Not Applicable - WHO ICTRP (CTRI/2011/08/001976). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/08/001976	CTRI/2011/08/001976	A2	E
3691	SHIVI (2018): NIL - To Compare The Efficacy Of Pre-Emptive Oral Pregabalin Versus Pregabalin With Intravenous Ketamine As Premedication On Early Postoperative Pain. - WHO ICTRP (CTRI/2018/11/016393). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/11/016393	CTRI/2018/11/016393	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3692	Pfizer Limited (2011): A0081245 NCT01271933 - A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety And Efficacy Study Of Once Daily Controlled Release Pregabalin In The Treatment Of Patients With Fibromyalgia (Protocol A0081245) - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2011/09/002015). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/002015	CTRI/2011/09/002015	A1	A1
3693	Shri Guru Ram Das Institute of Medical Sciences and Research (2018): NIL - A study to compare the postoperative analgesic effect of pregabalin and tramadol in breast cancer surgeries - WHO ICTRP (CTRI/2018/08/015232). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015232	CTRI/2018/08/015232	A1	A1
3694	Dr Asha B (2014): NIL - Prospective, Randomized, Double Blind Controlled Trial of Gabapentin And Pregabalin as Pre Emptive Analgesia in Patients Undergoing Lower Abdominal And Limb Surgery Under Spinal Anaesthesia - WHO ICTRP (CTRI/2014/03/004509). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/03/004509	CTRI/2014/03/004509	A1	A1
3695	Indira Gandhi Institute of Medical Sciences (2019): NIL - A comparative study of pre-operative oral clonidine and pregabalin on post-operative analgesia after spinal anaesthesia: A randomised double blind controlled study. - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018641). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018641	CTRI/2019/04/018641	A1	A1
3696	Northwell Health (2020): 20-0139 - Influence of Patient Sex on Pain Control and Multimodal Analgesia in Total Knee Arthroplasty - WHO ICTRP (NCT04471233). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04471233	NCT04471233	A1	A1
3697	Xgene Pharmaceutical Pty Ltd (2020): XG005-01 - A Phase 1, Single-Center, Randomized, Placebo-Controlled, Ascending Single-Dose Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral XG005 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT04499209). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499209	NCT04499209	A5	A5
3698	Dr RPGMC Kangra at Tanda (2018): NIL - Comparative analgesic efficacy of pre-emptive oral clonidine and oral pregabalin in patients undergoing upper limb surgeries under supraclavicular block.A randomised,controlled prospective study. - WHO ICTRP (CTRI/2018/08/015353). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015353	CTRI/2018/08/015353	A1	A1
3699	Pfizer Limited (2009): A0081107 NCT00407745 - A 17-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Trial Of Pregabalin For The	CTRI/2009/091/000703	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Treatment Of Chronic Central Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000703). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000703			
3700	Pfizer Limited (2015): A0081105 NCT01747915 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Center Trial Of Pregabalin As Adjunctive Therapy In Pediatric And Adult Subjects With Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - Nil - WHO ICTRP (CTRI/2015/07/006007). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/006007	CTRI/2015/07/006007	A1	A1
3701	Guru Gobind Singh Medical college and HospitalFaridkot (2019): NIL - A comparative study of efficacy of oral Pregabalin and Clonidine for attenuation of pressor response to intubation - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018837). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018837	CTRI/2019/04/018837	A1	A1
3702	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences Lucknow India (2019): NIL - Use of a short course of low-dose Pregabalin for the treatment of Restless Leg Syndrome (RLS) in patients with chronic liver disease - WHO ICTRP (CTRI/2019/02/017642). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017642	CTRI/2019/02/017642	A1	A1
3703	Depatment of Anaesthesiology All India Institute of Medical Sciences (2010): NIL - EFFECT OF PREGABALIN ON PREOPERATIVE ANXIETY AND POSTOPERATIVE PAIN AFTER TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY - - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000402). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000402	CTRI/2010/091/000402	A1	A1
3704	JLN Medical college and hospital Ajmer (2020): Nil - A comparative study between oral clonidine and oral pregabalin on perioperative haemodynamic response and post operative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy under general anaesthesia - WHO ICTRP (CTRI/2020/01/022685). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022685	CTRI/2020/01/022685	A1	A1
3705	Government Medical College and Hospital (2019): NIL - Effect of pregabalin versus duloxetine on analgesic requirement following lower limb trauma surgeries: a randomized, clinical trial - WHO ICTRP (CTRI/2019/02/017660). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017660	CTRI/2019/02/017660	A1	A1
3706	Parmanand N Jain (2016): NIL - A RANDOMISED CONTROL STUDY TO EVALUATE THE ROLE OF PREOPERATIVE ORAL PARACETAMOL,	CTRI/2016/05/006926	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ETORICOXIB, PREGABALIN, DEXAMETHASONE ON POSTOPERATIVE AND PERSISTENT PAIN AFTER MASTECTOMY - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006926). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006926			
3707	Pfizer Limited (2011): A0081224 NCT01270828 - A Phase 3 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Safety And Efficacy Study Of Once Daily Controlled Release Pregabalin In The Treatment Of Patients With Postherpetic Neuralgia (Protocol A0081224) - Not applicable - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001905). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001905	CTRI/2011/07/001905	A1	A1
3708	JLN MEDICAL COLLEGEAJMER (2019): NIL - A COMPARATIVE STUDY BETWEEN TWO DIFFERENT DOSES OF ORAL PREGABALIN TO ATTENUATE HAEMODYNAMIC RESPONSE TO LARYNGOSCOPY AND ENDOTRACHEAL INTUBATION - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018556). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018556	CTRI/2019/04/018556	A1	A1
3709	University College Of Medical Sciences (2020): NIL - A RANDOMIZED COMPARATIVE STUDY EVALUATING - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/024235). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024235	CTRI/2020/03/024235	A1	A1
3710	Nirmal George (2017): NIL - Effectiveness and safety of pregabalin versus milnacipran in patients with fibromyalgia Ã¢?? A randomized open label post marketing study - WHO ICTRP (CTRI/2017/03/008113). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008113	CTRI/2017/03/008113	A1	A1
3711	Apollo Hospitals Bilaspur (2013): NIL - Prophylactic use of pregabalin for prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study - WHO ICTRP (CTRI/2013/08/003925). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/08/003925	CTRI/2013/08/003925	A1	A1
3712	NONE (2017): NIL - comparative study of safety and efficacy of pregabalin, gabapentin and amitriptyline in management of neuropathic pain associated with chronic lumbar radiculopathy - WHO ICTRP (CTRI/2017/06/008812). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008812	CTRI/2017/06/008812	A1	A1
3713	BRIG SHAHBAZ HASNAIN (2019): nil - A Randomized Control Trial of Two Doses of Pregabalin as a Premedication for General Anaesthesia in Major Abdominal Surgeries and its Fentanyl Sparing Effect in a Tertiary Care Hospital,Kolkata - WHO ICTRP (CTRI/2019/07/020452).	CTRI/2019/07/020452	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020452			
3714	Chettinad Hospital and Research Institute (2019): NIL - Comparative study between oral melatonin and oral pregabalin on preoperative anxiety perioperative sedation and postoperative analgesia in surgeries under regional anaesthesia-A randomised control study - WHO ICTRP (CTRI/2019/08/020502). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020502	CTRI/2019/08/020502	A1	A1
3715	nil (2014): NIL - CLINICAL EVALUATION OF EFFICACY OF PREGABALIN AS PREMEDICATION FOR PERIOPERATIVE PERIOD- COMPARISON OF TWO DIFFERENT DOSES - WHO ICTRP (CTRI/2014/06/004697). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/06/004697	CTRI/2014/06/004697	A1	A1
3716	Department of Anaesthesiology and Critical Care JNMCH AMU Aligarh (2020): NIL - A Comparative study of Duloxetine with Pregabalin as Preemptive Analgesic in lumbar spine surgery. - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/024306). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024306	CTRI/2020/03/024306	A1	A1
3717	Shri Guru Ram Rai Institute of Medical and Health Sciences (2018): NIL - Effect of different doses of pregabalin on prevention of etomidate induced myoclonus-A Prospective randomized controlled trial. - WHO ICTRP (CTRI/2018/01/011522). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011522	CTRI/2018/01/011522	A1	A1
3718	University of Technology Sydney (2020): 040/18 - A Phase III, international, multi-centre, double-blind, dose increment, parallel-arm, randomised controlled trial of duloxetine versus pregabalin over 14 days for opioid unresponsive cancer-related neuropathic pain. - WHO ICTRP (ACTRN12620000656932). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000656932	ACTRN12620000656932	A1	A1
3719	Prof Anoop Saraya (2019): NIL - A randomized controlled trial of adjunctive incremental pregabalin therapy vs placebo for pain management in chronic pancreatitis - WHO ICTRP (CTRI/2019/08/020595). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020595	CTRI/2019/08/020595	A1	A1
3720	National Cancer Institute (2017): - The pre-emptive use of pregabalin may reduce the incidence of postmasectomy pain syndrome following breast cancer surgery: a comparitive study - WHO ICTRP (PACTR201705002266194). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	PACTR201705002266194	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201705002266194			
3721	JIPMER Intramural fund (2018): NIL - Effect of addition of preoperative oral pregabalin to perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative pain and perioperative stress response in patients undergoing elective laparotomy: A double blind randomised controlled trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014406). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014406	CTRI/2018/06/014406	A1	A1
3722	Pfizer Limited (2016): 2011-001412-65 NCT01463306 Protocol A0081106 (Amendment # 1, Dated 31-July-2012) - A 12-month open-label study to evaluate the safety and tolerability of pregabalin as adjunctive therapy in pediatric subjects 1 month to 16 years of age with partial onset seizures and pediatric and adult subjects 5 to 65 years of age with primary generalized tonic-clonic seizures - WHO ICTRP (CTRI/2016/08/007183). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007183	CTRI/2016/08/007183	A1	A1
3723	LAKSHMI P S (2019): NIL - EFFECT OF PERIOPERATIVE ORAL PREGABALIN ON POST OPERATIVE ANALGESIA IN PATIENTS UNDERGOING LUMBAR SPINE FUSION SURGERIES UNDER GENERAL ANAESTHESIA - WHO ICTRP (CTRI/2019/10/021725). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/10/021725	CTRI/2019/10/021725	A1	A1
3724	kasturba medical college manipal (2018): NIL - Study to determine the effect of oral pregabaline premedication on haemodynamic response to laryngoscopy and CO2 insufflation during laproscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014428). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014428	CTRI/2018/06/014428	A1	A1
3725	Faculty of Medicine (2017): - Effects of oral premedication with tramadol, pregabalin or clonidine on post spinal anesthesia shivering in patients undergoing hysteroscopic procedures - WHO ICTRP (PACTR201710002423425). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201710002423425	PACTR201710002423425	A1	A1
3726	MGM Dental College and Hospital Navi Mumbai (2019): NIL - Comparative Evaluation of Efficacy of Low Level Diode Laser Therapy and Conventional Medical Therapy in Recovery of Infraorbital or Inferior Alveolar Neurosensory Deficits in Participants Undergoing Open Reduction and Internal Fixation for Maxillofacial Trauma - A Prospective Randomized Observer Blind Study. - WHO ICTRP (CTRI/2019/11/021981). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021981	CTRI/2019/11/021981	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3727	Himalayan Institute of Medical Sciences (2017): NIL - Evaluation of preoperative clonidine,pregabalin or tramadol on severity of catheter related bladder discomfort in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy - CRBD - WHO ICTRP (CTRI/2017/01/007658). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/007658	CTRI/2017/01/007658	A1	A1
3728	Dr RPGMC Kangra at Tanda (2018): NIL - TO STUDY THE EFFECTS OF PREGABALIN, LIGNOCAINE AND COMBINATION OF PREGABALIN AND LIGNOCAINE IN ROCURONIUM INDUCED PAIN AND WITHDRAWAL - - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014516). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014516	CTRI/2018/06/014516	A1	A1
3729	faculty of medicine, Mansoura universisty (2017): R/17.07.107 - Pregabaline Effects on Hypotensive Anesthesia during Spine Surgery. - WHO ICTRP (PACTR201710002516280). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201710002516280	PACTR201710002516280	A1	A1
3730	VMMC and Safdarjung Hospital New Delhi (2019): NIL - To study the efficacy of preoperative Pregabalin on perioperative pain and haemodynamic stability in patients undergoing cardiac surgery - WHO ICTRP (CTRI/2019/12/022487). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022487	CTRI/2019/12/022487	A1	A1
3731	Azeezia Medical College (2017): U1111-1198-7745 - Effect of Varying Doses of Oral Pregabalin as Preemptive Analgesic in patients undergoing Infraumbilical Laprotomy under Spinal Anesthesia - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/008978). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/008978	CTRI/2017/07/008978	A1	A1
3732	dr suruchi agrawal (2020): NIL - Comparative Evaluation of Anaesthetic Success after Ketorolac and Pregabalin Oral Premedication for Inferior Alveolar Nerve Block with Buccal Infiltration in Symptomatic Mandibular Molars with Irreversible Pulpitis-- A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study - WHO ICTRP (CTRI/2020/02/023261). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023261	CTRI/2020/02/023261	A1	A1
3733	Father Mullers medical college (2017): NIL - Ã¢??Comaparison of oral pregabalin and oral paracetamol as Pre-emptive analgesics in patients undergoing septoplasty.Ã¢?? - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009184). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009184	CTRI/2017/07/009184	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3734	Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital New Delhi (2018): NIL - A comparative evaluation of oral pregabalin and clonidine for attenuation of haemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation during laparoscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014675). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014675	CTRI/2018/06/014675	A1	A1
3735	Faculty of Medicine (2017): - Effects of Oral Clonidine versus Pregabalin on smooth emergence from sevoflurane in adults undergoing rinoseptoplasty surgeries - WHO ICTRP (PACTR201709002556259). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201709002556259	PACTR201709002556259	A1	A1
3736	VMMC and Safdarjung Hospital (2017): NIL - Comparative Evaluation Of The Effects Of Premedication With Pregabalin, Dexmedetomidine, and Their Combination On the Haemodynamic Response and Anaesthetic Requirements in patients undergoing Laparoscopic Cholecystectomy- A Randomised Double Blind Prospective Study - WHO ICTRP (CTRI/2017/09/009862). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/09/009862	CTRI/2017/09/009862	A1	A1
3737	Father Muller Medical College (2020): NIL - Comparative Study Of Oral Pregabalin And Clonidine For Attenuation Of Hemodynamic Responses To Laryngoscopy And Tracheal Intubation In Patients Undergoing Laparoscopic Surgery - WHO ICTRP (CTRI/2020/06/025712). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025712	CTRI/2020/06/025712	A1	A1
3738	Sun Pharma Laboratories Limited (2018): ICR/16/002, Version No. 4.0, Dated 27/MAR/2018 - A randomised, multi-centric, open label, comparative study to evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of Pregabalin Prolonged Release and Etoricoxib in comparison to Etoricoxib alone in patients having chronic low back pain in India. - WHO ICTRP (CTRI/2018/10/015886). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015886	CTRI/2018/10/015886	A1	A1
3739	Fluid Research Funding CMC Vellore (2017): NIL - Periarticular injection in Total Hip arthroplasty (THA) - WHO ICTRP (CTRI/2017/10/010071). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010071	CTRI/2017/10/010071	A1	A1
3740	Psychiatrische UniversitÃ¤tsklinik ZÃ¼rich (2016): KEK-ZH-Nr. 2014-0647 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-arm study on the impact of Valproic acid and Pregabalin on approach/avoidance behaviour in healthy individuals - AAAX2 - WHO ICTRP (DRKS00010230). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010230	DRKS00010230	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3741	Department Of Anaesthesia (2019): NIL - A COMPARATIVE STUDY OF PREEMPTIVE ANALGESIC EFFICACY OF ORAL GABAPENTIN 600mg VERSUS ORAL PREGABALIN 75mg FOR ORTHOPEDIC SURGERY UNDER SPINAL ANAESTHESIA - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/017050). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017050	CTRI/2019/01/017050	A1	A1
3742	AIIMS (2017): NIL - Impact Of Perioperative Pregabalin On Incidence Of Chronic Post Mastectomy Pain Syndrome Ã¢?? A Prospective Randomized Placebo Controlled Pilot Study. - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010390). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010390	CTRI/2017/11/010390	A1	A1
3743	Akums Drugs and Pharmaceuticals Limited (2020): Akums/PMS/Prega_Nor/082019, Version 00, Dated 01.08.2019 - Prescriber Based, Post Marketing Surveillance Study (PMS) to generate safety and efficacy data of Pregabalin and Nortriptyline tablets - WHO ICTRP (CTRI/2020/07/026581). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026581	CTRI/2020/07/026581	A5	A5
3744	PFIZER S.A., (2009): EUCTR2007-001458-22-ES NCT00537238 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Multi-Center Comparative Flexible-Dose Study Of Pregabalin Versus Levetiracetam As Adjunctive Therapy To Reduce Seizure Frequency In Subjects With Partial Seizures - WHO ICTRP (PER-024-09). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-024-09	PER-024-09	A3	A3
3745	University College of Medical Sciences Delhi (2019): NIL - EFFICACY AND FEASIBILITY OF COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY AND PREGABALIN IN AN INTEGRATED APPROACH FOR MANAGEMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN POSTHERPETIC NEURALGIA: A RANDOMIZED CONTROLLED PILOT STUDY - WHO ICTRP (CTRI/2019/03/018014). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018014	CTRI/2019/03/018014	A1	A1
3746	Bhupinder Singh (2018): NIL - A Comparison of Oral Gabapentin and Pregabalin Premedication for Attenuation of Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation and Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy. - WHO ICTRP (CTRI/2018/03/012428). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012428	CTRI/2018/03/012428	A1	A1
3747	IMS BHU (2020): NIL - A comparison of pregabalin and lamotrigine as pre-emptive analgesia in spine surgery: A randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027307). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2020/08/027307	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027307			
3748	PFIZER S.A., (2008): EUCTR2007-003161-40-PT - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER, COMPARATIVE, FLEXIBLE DOSE TRIAL OF PREGABALIN VERSUS GABAPENTIN AS ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES - WHO ICTRP (PER-115-07). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-115-07	PER-115-07	A3	A3
3749	Bhagat Phoot Singh Government Medical College For Women KhanpurKalan SonipatHaryana (2018): NIL - Comparative study of preoperative oral pregabalin alone,pregabalin with dexamethasone and pregabalin with Vitamin B complex for postoperative analgesic requirement in open inguinal hernia repair under subarachanoid block. - WHO ICTRP (CTRI/2018/04/013293). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013293	CTRI/2018/04/013293	A1	A1
3750	AIIMS Bhubaneswar (2020): NIL - COMPARISON BETWEEN THE EFFICACY OF PREGABALIN VS AMITRYPTILINE MONOTHERAPY IN CENTRAL POST STROKE PAIN. AN OPEN LABEL RANDOMISED CONTROL TRIAL - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027366). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027366	CTRI/2020/08/027366	A1	A1
3751	Dr Chetna Sharma (2019): NIL - A RANDOMISED COMPARATIVE STUDY OF METHYLCOBALAMIN, METHYLCOBALAMIN PLUS PREGABALIN AND METHYLCOBALAMIN PLUS DULOXETINE IN PATIENTS OF PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY - WHO ICTRP (CTRI/2019/08/020810). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020810	CTRI/2019/08/020810	A1	A1
3752	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2020): - A Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Pregabalin Capsules 50 mg relative to BrilliorÃ‚Â® 50 mg in healthy Thai volunteers under fasting condition - WHO ICTRP (TCTR20200604010). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200604010	TCTR20200604010	A1	A1
3753	B R Singh Hospital and Centre for Medical Education and Research (2018): NIL - Comparison between the pre-emptive use of Gabapentin versus Pregabalin for post-operative pain management in cases of lumbar laminectomy: A Randomized Comparative Trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/04/013305). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013305	CTRI/2018/04/013305	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3754	HCG Cancer Centre (2020): NIL - Effect of Oral Ketamine as Analgesic Adjuvant to Oral Morphine, Amitriptyline and Pregabalin on cancer pain relief, opioid analgesic consumption and functional improvement in patients with cancer: Prospective, Double Blind, Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/02/023296). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023296	CTRI/2020/02/023296	A1	A1
3755	Faculty of Medicine, Khon Kaen university (2019): - Effectiveness of pregabalin for lumbar stenosis: a randomized, controlled trial - WHO ICTRP (TCTR20190314001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190314001	TCTR20190314001	A1	A1
3756	Vardhman Mahavir Medical College New Delhi (2018): NIL - Evaluation of oral pregabalin premedication for attenuation of haemodynamic response during trachael intubation in adult patients with controlled hypertension for elective surgery - WHO ICTRP (CTRI/2018/09/015585). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015585	CTRI/2018/09/015585	A1	A1
3757	SRM College of Pharmacy (2020): NIL - Comaparative Effectivness of Lacosamide and Pregabalin in patients diagnosed with Neuropathic Pain : A Randomized, Controlled, Open Label Trial. - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023953). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023953	CTRI/2020/03/023953	A1	A1
3758	Unesp - Botucatu, SP, Brazil (2017): CEP - Plataforma Brasil - SISNEP CAAE: 53187615.9.0000.0047 ComitÃª de Ã‰tica do Hospital IrmÃ£ Dulce NÃºmero do Parecer: 1.464.181 - Pregabalin to improve the quality of anesthesia care in bariatric surgery : a randomized clinical trial , triple blind , placebo controlled - WHO ICTRP (RBR-2g89x8). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-2g89x8	RBR-2g89x8	A1	A1
3759	New York State Psychiatric Institute (2020): 7977 - A Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin for the Treatment of Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT04322305). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322305	NCT04322305	A1	A1
3760	Faculty of Medicine (2017): - Perioperative effects of preoperative oral pregabalin or clonidine in patients undergoing lumbar spine posterior fusion - WHO ICTRP (PACTR201710002416280). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201710002416280	PACTR201710002416280	A1	A1
3761	IGIMS (2018): NIL - Ondansetron versus pregbalin for prevention of post operative nausea and vomiting following mastoid surgery:a randomized controlled study. - WHO	CTRI/2018/09/015779	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (CTRI/2018/09/015779). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015779			
3762	nil (2020): NIL - Comparison between gabapentin and pregabalin as premedication before spinal anesthesia in lower abdominal surgery. - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025386). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025386	CTRI/2020/05/025386	A1	A1
3763	Faculty of Medicine Ain shams university (2019): - Effect of Pregabalin Versus Midazolam Premedication on the Anesthetic and Analgesic Requirements in Pediatric Day-Case Surgery - WHO ICTRP (PACTR201907535888819). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201907535888819	PACTR201907535888819	A1	A1
3764	Dr Nidhi Malipatil (2020): NIL - Comparision of effect of melatonin versus pregabalin in attenuation of haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in general anaesthesia. - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025450). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025450	CTRI/2020/05/025450	A1	A1
3765	Instituto do CÃ¢ncer do CearÃ¡ - Fortaleza, CE, Brazil (2018): CAAE: 30802414.0.0000.5528 CEP: 801.665 - The Analgesic Effect of Pregabalin and Magnesium Sulfate in the postoperative period of Mastectomy with Axillary Lymphadenectomy - WHO ICTRP (RBR-59m3sj). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-59m3sj	RBR-59m3sj	A1	A1
3766	J S AYURVEDA MAHAVIDYALAYA (2018): NIL - EFFECT OF ATIBALAMULA KVATHA WITH BHUMYAMALAKI CURNA IN COMPARISON WITH PREGABALIN IN THE PATIENTS OF DIABETIC SENSORY POLYNEUROPATHY Ã¢?? A RANDOMISED CONTROL TRIAL - WHO ICTRP (CTRI/2018/12/016598). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016598	CTRI/2018/12/016598	A1	A1
3767	CHRISTIAN MEDICAL COLLEGE (2020): NIL - Comparing the recovery profiles of opioid based Vs. opioid sparing anaesthesia technique in patients undergoing 1 - 3 levels of cervical, thoracic and lumbar laminectomy with or without discectomy Ã¢?? A double blinded Randomized controlled trial. - Nil - WHO ICTRP (CTRI/2020/06/025924). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025924	CTRI/2020/06/025924	A1	A1
3768	Vinayaka Missions Medical College (0-11): - Comparison of pregabalin and lignocaine for attenuating stress response during intubation in hypertensive patients - WHO ICTRP (SLCTR/2018/032). Stand des Eintrags: 05.10.2020.	SLCTR/2018/032	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2018/032			
3769	University College of Medical Sciences (2019): NIL - Efficacy of an integrated approach encompassing pregabalin and mirror therapy in management of complex regional pain syndrome type 1- A pilot study. - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/017272). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017272	CTRI/2019/01/017272	A1	A1
3770	Hospital SÃ£o Domingos - SÃ£o LuÃs, MA, Brazil (2018): 1.772.921 58528416.8.0000.5085 - Postoperative Pain analysis with perioperative administration of Pregabalin in patients submitted to Knee Arthroscopy - WHO ICTRP (RBR-7ncggq). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7ncggq	RBR-7ncggq	A1	A1
3771	St Stephens Hospital DELHI (2020): NIL - An Evaluation Of The Effect Of Premedication With Oral Pregabalin In Attenuating The Pressor Response To Laryngoscopy And Intubation - WHO ICTRP (CTRI/2020/07/026382). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/07/026382	CTRI/2020/07/026382	A1	A1
3772	PFIZER S.A., (2011): - AN OPEN-LABEL, EXTENSION SAFETY TRIAL OF PREGABALIN IN SUBJECTS WITH NEUROPATHIC PAIN ASSOCIATED WITH HIV NEUROPATHY (PREGABALINÂ A0081251) - WHO ICTRP (PER-001-11). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-001-11	PER-001-11	A1	A1
3773	Dr Pavithra (2019): IEC/2018/435 - A prospective double blinded control study comparing the efficacy of Pregabalin and Gabapentin as a premedication in influencing postoperative analgesia for lower abdominal surgeries performed under subarachnoid block - WHO ICTRP (CTRI/2019/03/018053). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018053	CTRI/2019/03/018053	A1	A1
3774	VARDHMAN MAHAVIR MEDICAL COLLEGE AND SAFDARJUNG HOSPITAL NEWDELHI (2019): NIL - Comparative Evaluation of Sphenopalatine ganglion block versus Pregabalin for Treatment of Post Dural puncture Headache following surgery under Subarachnoid Block - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/019021). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019021	CTRI/2019/05/019021	A1	A1
3775	universidade de santo amaro - sÃ£o paulo, SP, Brazil (2019): 2.887.362 CAAE: 90747318.2.0000.0081 - prospective randomized study in the use of pregabalin for control and prevention of chronic pain after inguinal hernioplasty - WHO ICTRP (RBR-3pgyyq). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	RBR-3pgyyq	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3pgyyq			
3776	Mahatma Gandhi Institute of medical sciences sevagram wardha (2020): NIL - Efficacy of Pregabalin for treatment of acute lumbar radicular pain: RCT on central Indian rural population - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/026968). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/026968	CTRI/2020/08/026968	A1	A1
3777	PFIZER S.A., (2009): EUCTR2006-002486-39-SE NCT00381095 - A Randomized Placebo-Controlled Trial Of The Efficacy And Tolerability Of Flexibly Dosed Pregabalin In The Treatment Of Cancer-Induced Bone Pain - WHO ICTRP (PER-067-09). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-067-09	PER-067-09	A1	A1
3778	PREMA (2019): NIL - Comparative study of premedication with pregabalin or pregabalin with paracetamol for post operative pain control in abdominal hysterectomy patients - WHO ICTRP (CTRI/2019/12/022366). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/12/022366	CTRI/2019/12/022366	A1	A1
3779	Aeon Formulations Pvt Ltd (2020): NIL - An Open Label, Prospective, Non-comparative, Multicentric, Single Arm, Active Post Marketing Surveillance Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of FDC of Epalrestat 150 mg + Pregabalin 150 mg Bilayered Sustained Release Tablets in Adult Patients for the treatment of pain due to Diabetic Peripheral Neuropathy - WHO ICTRP (CTRI/2020/09/027557). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027557	CTRI/2020/09/027557	A1	A1
3780	Fundacao Hospital Adriano Jorge - Manaus, AM, Brazil (2019): 18577219.5.0000.0007 3.524.372 - Immersion anesthesia in total knee arthroplasty: a new proposal to reduce pain and opioid consumption. Randomized clinical trial - WHO ICTRP (RBR-9zr2fr). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9zr2fr	RBR-9zr2fr	A1	A1
3781	PFIZER S.A., (2010): EUCTR2007-004768-32-ES NCT00624780 - Long Term Safety And Efficacy Study Of Pregabalin (Lyrica) In Subjects With Generalized Anxiety Disorder - WHO ICTRP (PER-099-09). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-099-09	PER-099-09	A1	A1
3782	MOSC Medical College Kolenchery (2020): NIL - Comparison of oral Pregabalin with Clonidine for attenuating pressor response to direct Laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy-A randomised controlled trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023933). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	CTRI/2020/03/023933	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023933			
3783	Saveetha Dental College (2020): NIL - The Effectiveness of Preemptive Analgesia with Pregabalin in Surgical Management of Maxillofacial Trauma - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025387). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025387	CTRI/2020/05/025387	A1	A1
3784	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2020): - A Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Pregabalin Capsules 75 mg of Cadila Healthcare Ltd., India relative to LYRICATM (Pregabalin) Capsules 75 mg o - WHO ICTRP (TCTR20200229001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200229001	TCTR20200229001	A2	A2
3785	B.P. Koirala Institute of Health Sciences (2019): BPKoirala - Efficacy of Pregabalin for the Treatment of Acute Herpetic Neuralgia and for the Prevention of Post Herpetic Neuralgia-a Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03809702). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809702	NCT03809702	A1	A1
3786	no sponsor, (2011): - Does the addition of Pregabaline and S-Ketamine to local knee infiltration improve the postoperative knee function after total knee arthroplasty? - WHO ICTRP (NTR2761). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2761	NTR2761	A1	A1
3787	Bio-innova and Synchron.Co.,Ltd (2019): - A Bioequivalence study of a randomized, open-label, single dose, two-way crossover design with two-period, two-treatment and two-sequence of Pregabalin 150 mg hard capsules relative to Lyrica(TM) capsule 150 mg in healthy Thai volunteers under fastin - WHO ICTRP (TCTR20190516003). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190516003	TCTR20190516003	A1	A1
3788	Alvogen Malta OutLicensing Ltd (2020): Protocol No.: CRL121953-Version: 1.1-Date: 18 May 2020 - A Randomised, Multiple-dose, Multicentre, Three- Arm, Parallel Study to Compare the Efficacy and Safety of Pregabalin ER Tablet of Alvogen Malta (Out-Licensing) Ltd. to Placebo and LyricaÃ‚Â® (Pregabalin) Hard Capsule of Pfizer in Subjects with Peripheral Neuropathic Pain. - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/027186). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027186	CTRI/2020/08/027186	A1	A1
3789	Mansoura University (2019): MS/17.12.159 - Pregabalin Versus Pulsed Radiofrequency Ablation of Dorsal Root	NCT03942796	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Ganglion for Treatment of Chronic Post Thoracotomy Pain Syndrome - WHO ICTRP (NCT03942796). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942796			
3790	Ghent University Hospital (2019): AGO/2019/001 - Comparison of pain and comfort in patients following cardiac surgery: opioid-morphine managed vs multimodal pain-management. - MONDAY - WHO ICTRP (2019-000515-84). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000515-84-BE	2019-000515-84	A1	A1
3791	Leiden University Medical Center (LUMC) (2015): - Shifting pain modulation towards anti-nociceptivity: Mechanism-specific pharmacological prevention of post sternotomy pain: the MASTER study - WHO ICTRP (NTR5445). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5445	NTR5445	A1	A1
3792	Ratchadapisek Sompoj Fund, Chulalongkorn University (2016): - Bioequivalence study of pregabalin 25 mg capsule in Thai healthy volunteers - WHO ICTRP (TCTR20161117001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161117001	TCTR20161117001	A1	A1
3793	Torrent Pharmaceuticals Limited (2020): CT/ PREG - DULO/NeuPa/19 version 3.0 04/01/2020 - A Phase III Randomized, Multi-centric, Double-blind, Doubledummy, - WHO ICTRP (CTRI/2020/09/027555). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027555	CTRI/2020/09/027555	A1	A1
3794	Pfizer (2006): 2009-014269-25 A0081096 - PROSPECTIVE RANDOMIZED 12-WEEK CONTROLLED STUDY OF VISUAL FIELD CHANGE IN SUBJECTS WITH PARTIAL SEIZURES RECEIVING PREGABALIN OR PLACEBO - WHO ICTRP (NCT00351611). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00351611	NCT00351611	A4	A4
3795	Pfizer bv (2006): - Chronic pain after herniorraphy pregabalin versus placebo. - WHO ICTRP (NTR663). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR663	NTR663	A1	A1
3796	Ottawa Hospital Research Institute (2015): 2011734-01H - Efficacy of Pregabalin on Chronic Cough: A Double Blind, Randomized Control Trial Comparing Pregabalin With Placebo in Patients With Non-asthmatic Chronic Cough - WHO ICTRP (NCT02482818). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482818	NCT02482818	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3797	tanta university hospital (2017): 31489/04/17 - Effect of pregabalin premedication on emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia: a randomized controlled study. - WHO ICTRP (PACTR201705002301312). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201705002301312	PACTR201705002301312	A1	A1
3798	KRKA, d.d., Novo mesto (2019): 2017-004341-24-SI KCT11/2017â€“BLOSSOM - Efficacy of pregabalin and duloxetine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN): the effect of pain on cognitive function, sleep and quality of life (BLOSSOM) - WHO ICTRP (2017-004341-24). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004341-24-PL	2017-004341-24	A1	A1
3799	Kangbuk Samsung Hospital (2018): 2018-08-013 - Comparison of Conventional Flexible Dose Regimen of Pregabalin and New Flexible Dose Regimen of Pregabalin Using Low Dose: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03691038). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03691038	NCT03691038	A3	A3
3800	Mansoura University (2017): R/17.07.107 - Pregabalin Effects on Hypotensive Anesthesia During Spine Surgery. - WHO ICTRP (NCT03301025). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301025	NCT03301025	A1	A1
3801	Univeristy Hospital Dubrava, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, (2013): Number 4-37/13 - Efficacy of pregabalin in prevention of acute postoperative pain after oral surgery treatment - WHO ICTRP (DRKS00005085). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005085	DRKS00005085	A1	A1
3802	sherif kamal arafa (2019): - Effect of Pre-emtive Pregabalin on Postoperative Pain, Deliberate Hypotension and Analgesic requirement for Patients Undergoing Dacryocystorhinostomy Surgery under Local Anesthesia. - WHO ICTRP (PACTR201912689388965). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201912689388965	PACTR201912689388965	A1	A1
3803	Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (2018): PV4841 - Changes in sleep architecture in German Armed Forces personnel with posttraumatic stress disorder compared with depressed and healthy control subjects - WHO ICTRP (DRKS00014762). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014762	DRKS00014762	A1	A1
3804	Insitut fÃ¼r Kreislaufforschung und Sportmedizin der Deutschen Sporthochschule KÃ¶ln (2014): 21/2014 - The preventive effect of Sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinka alcaloid induced peripheral neuropathies - STOP - WHO ICTRP	DRKS00006088	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(DRKS00006088). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006088			
3805	PFIZER S.A., (2006): NA NCT00407511 - A Prospective, Open Label, Multi-Center, Study Of Pregabalin In The Treatment Of Neuropathic Pain Associated With Diabetic Peripheral Neuropathy, Postherpetic Neuralgia, HIV-Related Peripheral Neuropathic Pain And Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathic Pain - WHO ICTRP (PER-089-06). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-089-06	PER-089-06	A1	A1
3806	PFIZER S.A., (2010): NCT01049217 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER TRIAL OF PREGABALIN VERSUS PLACEBO IN THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN ASSOCIATED WITH HIV NEUROPATHY (PREGABALINÂ A0081244) - WHO ICTRP (PER-076-10). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-076-10	PER-076-10	A1	A1
3807	Pond Chemical Co., Ltd. (2019): - A Single Dose, Randomized, Open-label, Two-way Crossover Bioequivalence - WHO ICTRP (TCTR20190516005). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190516005	TCTR20190516005	A2	A2
3808	Chiang Mai University (2020): - Effect of Pregabalin on Functional Dyspepsia, A Randomized Controlled Study - WHO ICTRP (TCTR20200404002). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200404002	TCTR20200404002	A1	A1
3809	Vajira hospital foundation (2018): - Pre-emptive Pregabalin on Postoperative pain after Laparoscopic - WHO ICTRP (TCTR20180507002). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180507002	TCTR20180507002	A1	A1
3810	International Bio Service Co., Ltd. (2019): - A Single Dose, Randomized, Open-label, Two-way Crossover Bioequivalence Study of Generic Pregabalin 150 mg Capsules and Reference Product (LYRICAÃ¢?Â¢) in Healthy Thai Male Volunteers under Fasting Conditions - WHO ICTRP (TCTR20191026001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20191026001	TCTR20191026001	A1	A1
3811	Ratchadapisek Sompoj Fund, Chulalongkorn University (2016): - Bioequivalence study of pregabalin 150 mg capsule in Thai healthy volunteers - WHO ICTRP (TCTR20161123001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161123001	TCTR20161123001	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3812	Department of anesthesiology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University (2019): - The effects of premedication with pregabalin, diazepam or placebo on preoperative anxiety : A randomized controlled trial - WHO ICTRP (TCTR20190424001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190424001	TCTR20190424001	A1	A1
3813	Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria, RS, Brazil (2018): CAAE 25537514.9.0000.5346 CEP: 608.897 - Pregabaline as attenuator of Acute and Chronic Post-Operative Pain in mastectomies - WHO ICTRP (RBR-555xm5). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-555xm5	RBR-555xm5	A1	A1
3814	Faculty of Medicine, Chulalongkorn University (2017): - Bioequivalence study of pregabalin 75 mg capsule in Thai healthy volunteers - WHO ICTRP (TCTR20170629003). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170629003	TCTR20170629003	A1	A1
3815	Siriraj Hospital, Mahidol University (2016): - The effect of preopertive pregabalin administration in postoperative pain control after laminectomy and instrumented fusion in degenerative lumbar spine disease: a randomized double-blind placebo controlled study - WHO ICTRP (TCTR20160729003). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20160729003	TCTR20160729003	A1	A1
3816	The Pennine Acute Hospitals NHS Trust (2009): Version1.0/Jan2009 - A Single Blind, Randomised, Cross-over Study to Compare the Efficacy of Lidocaine 5% Plasters(Versatis) versus Pregabalin (Lyrica) in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome, Type 1. - Lidocaine vs. pregabalin in CRPS - WHO ICTRP (2009-010557-12). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010557-12-GB	2009-010557-12	A2	A2
3817	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (9-14): - Analgesic effects of combination of preoperative intravenous magnesium sulfate and oral pregabalin on postoperative pain in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion surgery - WHO ICTRP (IRCT20190703044091N1). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190703044091N1	IRCT20190703044091N1	A1	A1
3818	Academic Medical Center, Amsterdam (2006): - Pregabalin in Patients with Central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. - WHO ICTRP (NTR852). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR852	NTR852	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3819	Tehran University of Medical Sciences (5-08): - Study of Pregabalin Effect on Post Surgical Pain on Breast Cancer Patients Underwent Axillary Dissection: a Double Blind Randomized Clinical Trial Using Placebo - WHO ICTRP (IRCT20200502047263N1). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200502047263N1	IRCT20200502047263N1	A1	A1
3820	University Medical Center Groningen, dept of Anesthesiology (2018): - Effects of tapentadol on chronic pain and parameters of central sensitization. A prospective, open label, randomaized cross-over study with pregabalin as comparator. - WHO ICTRP (NTR7170). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7170	NTR7170	A1	A1
3821	Janssen Cilag International NV (2005): TOPMAT-MIG-3006 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for the Prophylaxis of Migraine in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age. Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de topiramato en la profilaxis de la migraÃ±a en poblaciÃ³n pediÃ¡trica de 12 a 17 aÃ±os de edad - Pediatric Migraine Prophylaxis - WHO ICTRP (2005-001234-32). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001234-32-ES	2005-001234-32	A1	A1
3822	Jansenn Cilag International N.V. (2005): TOPMAT-PEP-1002 - Estudio abierto, aleatorizado, multicÃ©ntrico con extensiÃ³n abierta para evaluar la farmacocinÃ©tica y seguridad de la soluciÃ³n oral lÃquida y de la formulaciÃ³n dispersable de topiramato como terapia adyuvante al tratamiento antiepilÃ©ptico concomitante en niÃ±os (de 1 a 23 meses de edad, ambos inclusive) que sufren crisis Parciales Refractarias - Crisis epilÃ©ticas parciales en niÃ±os - WHO ICTRP (2005-001339-31). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001339-31-ES	2005-001339-31	A8	A8
3823	Neuro-Consil GmbH (2006): NC200601 - Comparison of efficacy and tolerability of rapid intravenous infusion of levetiracetam and sodium valproat. - Levetiracetam i.v. - WHO ICTRP (2006-000869-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000869-11-DE	2006-000869-11	A2	A2
3824	Top institute of Pharmaceutical Research (2008): p08- - The effect of short term Topiramate treatment on insulin secretion, glucose- and lipid metabolism in obese women - Effect of Topiramate on glucose and lipid metabolism in obese women - WHO ICTRP (2006-004373-10). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004373-10-NL	2006-004373-10	A1	A1
3825	Inserm (2009): C08-01 - Etude en neuropsychologie, imagerie fonctionnelle et pharmacologie des effets cognitifs chez l'enfant Ã©pileptique traitÃ© par le topiramate ou le	2008-004402-13	A8	A8

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	clobazam - WHO ICTRP (2008-004402-13). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004402-13-FR			
3826	Salford Royal NHS Foundation Trust (2007): 2007 Neuro 12 ISRCTN95151471 - Antidyskinetic Properties of Topiramate: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients with Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesias - Antidyskinetic properties of topiramate - WHO ICTRP (2007-002467-27). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002467-27-GB	2007-002467-27	A1	A1
3827	AZIENDA OSPEDALIERA MEYER (2010): 68/2009 - PHARMACOLOGY STUDY FOR EFFICACY OF TOPIRAMATE ASSOCIATED WITH HYPOTHERIMIA TREATMENT IN NEWBORNS WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATY: A PILOT STUDY - HYPOTHERMIA AND TOPIRAMATE - WHO ICTRP (2010-018627-25). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018627-25-IT	2010-018627-25	A1	A1
3828	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1
3829	Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe (2013): 1645-CI-058 - Multicenter, randomized, blinded clinical study comparing early use of total body moderate hypothermia plus topiramate or placebo in asphyxiated newborn infants evolving to moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy - WHO ICTRP (2011-005696-17). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005696-17-ES	2011-005696-17	A1	A1
3830	VIVUS, Inc. (2013): OB-401 - A Qsymiaâ„¢ CardiovascuLAr morbIdity and Mortality (AQCLAIM) Study in Subjects with Documented Cardiovascular Disease - AQCLAIM - WHO ICTRP (2012-003946-34). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003946-34-GB	2012-003946-34	A8	A8
3831	ISTITUTO C. MONDINO (2007): EPICURE SUB05T02 - A MULTICENTRE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING TOPIRAMATE, STIRIPENTOL AND CLOBAZAM AS ADJUNCTIVE THERAPY TO VALPROATE AND CLOBAZAM IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH DRAVET'S SYNDROME (SMEI) NOT ADEQUATELY CONTROLLED WITH CLOBAZAM AND VALPROATE, AND AUXILIARY PHARMACOGENETIC STUDY - ND - WHO ICTRP (2007-003702-95). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2007-003702-95	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003702-95-IT			
3832	Inserm-ISP Pole Recherches cliniques et thÃ©rapeutiques (2012): EPICURESUB05T02 - A MULTICENTRE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING TOPIRAMATE, STIRIPENTOL AND CLOBAZAM AT THE MAXIMAL TOLERATED DOSAGE, AS ADJUNCTIVE THERAPY TO VALPROATE AND CLOBAZAM IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH DRAVET`S SYNDROME (SMEI), AND AUXILIARY PHARMACOGENETIC STUDY - WHO ICTRP (2007-002198-30). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002198-30-IT	2007-002198-30	A1	A1
3833	IRCCS FONDAZIONE ISTITUTO NEUROLOGICO C. MONDINO (2012): FARM9A8J83 - A randomized controlled trial of generic substitution of antiepileptic drugs - Generic substitution of antiepileptic drugs - WHO ICTRP (2012-001017-16). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001017-16-IT	2012-001017-16	A3	A3
3834	HÃ´pital Sainte-Justine (MontrÃ©al) (Canada) (2005): MCT-53573 - - WHO ICTRP (ISRCTN36757519). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN36757519	ISRCTN36757519	A1	A1
3835	Novartis FarmacÃ©utica, S.A. (2005): CSTI571H2201 - Estudio fase II, abierto, multicÃ©ntrico, no comparativo, que evalÃºa la eficacia de GlivecÂ® con Hidroxiurea en pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM) en progresiÃ³n, que no reciben fÃ¡rmacos anticonvulsivantes con capacidad de inducciÃ³n enzimÃ¡tica - WHO ICTRP (2005-002600-41). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002600-41-ES	2005-002600-41	A8	A8
3836	Novartis FarmacÃ©utica, S.A. (2005): CSTI571H2202 - Estudio fase II, abierto, multicÃ©ntrico, no comparativo, que evalÃºa la eficacia de GlivecÂ® con Hidroxiurea en pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM) en progresiÃ³n, que reciben fÃ¡rmacos anticonvulsivantes con capacidad de inducciÃ³n enzimÃ¡tica - WHO ICTRP (2005-002603-16). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002603-16-ES	2005-002603-16	A8	A8
3837	National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR) (1999): 98-D-0042 980042 - Clinical Trials in Orofacial Neuralgias - WHO ICTRP (NCT00001725). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001725	NCT00001725	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3838	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11821 UCLA-567 - Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Topiramate for Lennox-Gastaut Syndrome - WHO ICTRP (NCT00004776). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004776	NCT00004776	A5	A5
3839	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2000): 199/12009 JHUSM-KKI-87021203 - Study of the Pathogenesis of Rett Syndrome - WHO ICTRP (NCT00004807). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004807	NCT00004807	A1	A1
3840	Bankole Johnson (2000): NIAAAJOH1052207A1 R01AA013964 - Combining Medications Treatment for Alcoholism - WHO ICTRP (NCT00006205). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00006205	NCT00006205	A1	A1
3841	National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR) (2001): 01-D-0105 010105 - Topiramate in the Treatment of Sciatica - WHO ICTRP (NCT00011804). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00011804	NCT00011804	A1	A1
3842	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2002): CR003232 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled 12-Week Study of the Safety and Efficacy of Topiramate in Patients With Acute Manic or Mixed Episodes of Bipolar I Disorder With an Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT00035230). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035230	NCT00035230	A1	A1
3843	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2002): CR016867 TOPMAT-PDMD-009 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled 4-Week Study of the Safety and Efficacy of Topiramate in Adolescents With Acute Manic or Mixed Episodes of Bipolar I Disorder, With an Optional 6-Month Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT00035802). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00035802	NCT00035802	A1	A1
3844	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2002): CR003199 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled 12-Week Study of the Safety and Efficacy of Two Doses of Topiramate for the Treatment of Acute Manic or Mixed Episodes in Patients With Bipolar I Disorder With an Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT00037674). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00037674	NCT00037674	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3845	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) (2003): R03HD42818 - Topiramate Effects on SIB in Prader-Willi Syndrome - WHO ICTRP (NCT00065923). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00065923	NCT00065923	A1	A1
3846	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002233 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed Dose-Ranging Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Topiramate Oral Liquid and Sprinkle Formulations as an Adjunct to Concurrent Anticonvulsant Therapy for Infants (1-24 Months of Age) With Refractory Partial-Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00113815). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00113815	NCT00113815	A1	A1
3847	Monarch Medical Research (2005): CAPSS 271 - A Double-Blind Dose Comparison Study of Topiramate in Pediatric Subjects With Basilar/Hemiplegic Migraine - WHO ICTRP (NCT00131443). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00131443	NCT00131443	A1	A1
3848	Chinese University of Hong Kong (2005): CRE-2004.310 - Relationship Between Topiramate Use and Ocular Angle Status: A Prospective Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00153699). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00153699	NCT00153699	A1	A1
3849	Eisai Korea Inc. (2005): E2090-S082-403 - A Multicenter Comparative Trial of Zonisamide and Topiramate as Initial Monotherapy in Untreated Epilepsies - WHO ICTRP (NCT00154076). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00154076	NCT00154076	A3	A3
3850	Monarch Medical Research (2005): CAPSS 299 - An Open-Label Study of Topiramate in Pediatric Subjects With Basilar/Hemiplegic Migraine - WHO ICTRP (NCT00158002). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00158002	NCT00158002	A1	A1
3851	University of Florida (2005): CAPSS-217 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Efficacy and Safety of Adjunctive Topiramate in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder - WHO ICTRP (NCT00187928). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00187928	NCT00187928	A1	A1
3852	Neurocare (2005): CAPSS-178 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Effacy and Safety of Topiramate in Subjects With Restless Legs Syndrome (RLS) - WHO ICTRP	NCT00200941	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT00200941). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00200941			
3853	Thomas Jefferson University (2005): 080-19000-H56501 SDS/TOP-CL/01/CAPSS-322 - A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial Examining the Safety and Efficacy of Topiramate in the Treatment of Subjects With Episodic or Chronic Cluster Headache. - WHO ICTRP (NCT00203190). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203190	NCT00203190	A1	A1
3854	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2005): TREAC Topiramate in PTSD - Topiramate in the Treatment of Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) - WHO ICTRP (NCT00203463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203463	NCT00203463	A1	A1
3855	University of Oklahoma (2005): CAPSS-205 IRB#10198 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT00204386). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00204386	NCT00204386	A1	A1
3856	Creighton University (2005): CAPSS-201 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Civilians - WHO ICTRP (NCT00208130). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208130	NCT00208130	A1	A1
3857	Emory University (2005): 0624-2004 DA00366-02 TPN-100 - Nicotine Craving: Neural Correlates of Treatment Effect - A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00208858). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208858	NCT00208858	A1	A1
3858	Janssen-Ortho LLC (2005): CR002875 - Efficacy of AXERT (Almotriptan Malate) in the Acute Treatment of Migraine: A Pilot Study of the Potential Impact of Preventive Therapy With TOPAMAX (Topiramate) - WHO ICTRP (NCT00210496). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210496	NCT00210496	A1	A1
3859	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002245 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate for the Prophylaxis of Migraine in Pediatric Subjects 12 to 17 Years of Age - WHO ICTRP (NCT00210535). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00210535	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210535			
3860	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002872 - A Pilot Study of Topiramate in Childhood Absence Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00210574). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210574	NCT00210574	A1	A1
3861	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004663 - A Double-blind Trial Comparing the Efficacy, Tolerability and Safety of Monotherapy Topiramate Versus Phenytoin in Subjects With Seizures Indicative of New Onset Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00210782). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210782	NCT00210782	A2	A2
3862	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004657 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Flexible-dose Study to Assess the Safety and Efficacy of Topiramate in the Treatment of Moderate to Severe Binge-eating Disorder Associated With Obesity - WHO ICTRP (NCT00210808). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210808	NCT00210808	A1	A1
3863	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004666 - A Comparison of Topiramate Versus Amitriptyline in Migraine Prophylaxis - WHO ICTRP (NCT00210821). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210821	NCT00210821	A1	A1
3864	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004669 - An Open-label Study of the Safety and Efficacy of Topiramate for Migraine Prophylaxis: Extension Study to CAPSS-277 - WHO ICTRP (NCT00210860). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210860	NCT00210860	A1	A1
3865	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004672 - An Open-label Study of the Safety and Efficacy of Topiramate for the Prophylaxis of Chronic Migraine: Extension Study to CAPSS-276 - WHO ICTRP (NCT00210873). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210873	NCT00210873	A1	A1
3866	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004684 - A Comparison of the Efficacy and Safety of Topiramate Versus Placebo for the Prophylaxis of Chronic Migraine - WHO ICTRP (NCT00210912). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00210912	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210912			
3867	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR004681 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible Dose Study to Assess the Safety and Efficacy of Topiramate in the Treatment of Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00210925). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00210925	NCT00210925	A1	A1
3868	Ortho-McNeil Neurologics, Inc. (2005): CR002854 - TOPAMAX (Topiramate) Intervention to Prevent Transformation of Episodic Migraine: The Topiramate INTREPID Study - WHO ICTRP (NCT00212810). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00212810	NCT00212810	A1	A1
3869	Janssen Korea, Ltd., Korea (2005): CR005077 - A Randomized, Open Label, Comparative, Multi-center Clinical Trial to Determine the Efficacy and Safety of Topiramate Comparing With Carbamazepine in Benign Rolandic Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT00216567). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216567	NCT00216567	A1	A1
3870	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (2005): CR003928 - A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Topiramate in the Prophylaxis of Chronic Migraine - WHO ICTRP (NCT00216606). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216606	NCT00216606	A1	A1
3871	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (2005): 2005-000321-29 CR003931 TOPMAT-MIG-303 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Topiramate in Prolonged Migraine Prevention - WHO ICTRP (NCT00216619). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00216619	NCT00216619	A1	A1
3872	Multiple Sclerosis Institute (2005): BiogenIdec MSI-101 Ortho-McNeil - A Safety Study of Combination Treatment With Avonex and Placebo-Controlled Dosing of Topamax in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT00217295). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00217295	NCT00217295	A1	A1
3873	Bankole Johnson (2005): 12350 DPMCDA R01DA012191 - Lab Trials to Develop Medication for Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT00223626). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223626	NCT00223626	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3874	Bankole Johnson (2005): 5R01AA014628-02 - New Medications to Treat Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00223639). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223639	NCT00223639	A1	A1
3875	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002503 - Topiramate (RWJ-17021-000) Monotherapy Clinical Trial in Patients With Recently Diagnosed Partial-Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00230698). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00230698	NCT00230698	A2	A2
3876	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003712 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety and Efficacy of Topiramate in the Treatment of Obese, Type 2 Diabetic Patients on a Controlled Diet - WHO ICTRP (NCT00231530). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231530	NCT00231530	A1	A1
3877	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003259 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Monotherapy Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Doses of Topiramate in the Treatment of Newly Diagnosed or Recurrent Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00231556). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231556	NCT00231556	A1	A1
3878	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003208 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate in the Prophylaxis of Migraine - WHO ICTRP (NCT00231595). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231595	NCT00231595	A1	A1
3879	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003724 - The Safety and Efficacy of Topiramate in Male Patients With Abdominal Obesity: A 6-Month Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study With a 6-Month Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT00231608). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231608	NCT00231608	A1	A1
3880	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003730 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, One-year Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Obese Subjects With Dyslipidemia - WHO ICTRP (NCT00231621). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00231621	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231621			
3881	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002251 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Obese, Type 2 Diabetic Patients Inadequately Controlled on Sulfonylurea Therapy - WHO ICTRP (NCT00231634). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231634	NCT00231634	A1	A1
3882	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002674 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Topiramate OROS Controlled-Release in the Treatment of Obese, Type 2 Diabetic Subjects Managed With Diet or Metformin - WHO ICTRP (NCT00231647). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231647	NCT00231647	A1	A1
3883	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003718 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Obese, Type 2 Diabetic Patients Treated With Metformin - WHO ICTRP (NCT00231660). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231660	NCT00231660	A1	A1
3884	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003202 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Topiramate on Electrophysiological Parameters in Subjects With Diabetic Peripheral Polyneuropathy - WHO ICTRP (NCT00231673). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00231673	NCT00231673	A1	A1
3885	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002236 - A Randomized, Open-label (OL), Multicenter Study With OL Extension of the Pharmacokinetics and Safety of Topiramate Administered as Oral Liquid and Sprinkle Formulations as an Adjunct to Concurrent Anticonvulsant Therapy in Infants (Aged 1-24 Months, Inclusive) With Refractory Partial-onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00233012). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233012	NCT00233012	A1	A1
3886	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005830 - Topiramate Clinical Trial in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT00236418). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00236418	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236418			
3887	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002659 - A Comparison of the Efficacy and Safety of Topiramate Versus Placebo in the Treatment of Essential Tremor - WHO ICTRP (NCT00236496). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236496	NCT00236496	A1	A1
3888	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002254 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Topiramate in the Prophylaxis of Migraine - WHO ICTRP (NCT00236509). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236509	NCT00236509	A1	A1
3889	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003205 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Doses of Topiramate Compared to Placebo and Propranolol in the Prophylaxis of Migraine - WHO ICTRP (NCT00236561). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236561	NCT00236561	A1	A1
3890	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003706 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Efficacy and Safety of Topiramate in Weight Loss Maintenance in Obese Patients Following Participation in an Intensive, Non-Pharmacologic Weight Loss Program - WHO ICTRP (NCT00236600). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236600	NCT00236600	A1	A1
3891	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003709 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Dose-Response Study to Assess the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Patients With Obesity - WHO ICTRP (NCT00236613). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236613	NCT00236613	A1	A1
3892	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003715 - A 9 Month, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a Blinded Crossover Transition to Open-Label Extension, Evaluating the Safety and Effectiveness of Topiramate on Insulin Sensitivity in Overweight or Obese Type 2 Diabetes Patients - WHO ICTRP (NCT00236626). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236626	NCT00236626	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3893	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003721 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel Group, Dose-Response Study to Assess the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Patients With Obesity - WHO ICTRP (NCT00236639). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236639	NCT00236639	A1	A1
3894	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003727 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Obese Patients With Mild to Moderate Essential Hypertension - WHO ICTRP (NCT00236665). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236665	NCT00236665	A1	A1
3895	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005452 - Double-Blind, Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate and Placebo in Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00236691). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236691	NCT00236691	A7	A7
3896	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005455 - Topiramate Clinical Trial in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (NCT00236704). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236704	NCT00236704	A1	A1
3897	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005461 - TOPAMAX (Topiramate) Monotherapy Comparison Trial to Standard Monotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed Epilepsy (RWJ-17021-000); Phase IIIB - WHO ICTRP (NCT00236717). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236717	NCT00236717	A1	A1
3898	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005458 - Double-Blind Parallel Comparison of Three Doses of Topiramate and Placebo in Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00236730). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236730	NCT00236730	A2	E
3899	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005467 - Topiramate (RWJ 17021-000) Clinical Trial In Children With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00236743). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236743	NCT00236743	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3900	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005464 - A Double-Blind Trial of Topiramate in Subjects With Lennox-Gastaut Syndrome. - WHO ICTRP (NCT00236756). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236756	NCT00236756	A1	A1
3901	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005566 - Double-Blind, Parallel Comparison of Topiramate 300 mg Twice Daily to Placebo in Patients With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00236847). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236847	NCT00236847	A2	E
3902	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005569 - Double-Blind Parallel Comparison of Topiramate 400 mg Twice Daily to Placebo in Patients With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00236860). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236860	NCT00236860	A2	E
3903	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005563 - Double-Blind Parallel Comparison of Topiramate 200 mg Twice Daily to Placebo in Patients With Refractory Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00236873). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236873	NCT00236873	A2	E
3904	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR003703 - Prospective Pilot Study on Metabolism and Weight Changes in Subjects With Diagnosed Partial Onset Epilepsy, With or Without Secondarily Generalized Seizures and Treated With Topiramate. - WHO ICTRP (NCT00236886). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00236886	NCT00236886	A4	A4
3905	Ortho-McNeil Neurologics, Inc. (2005): CR002653 - Topiramate Versus Placebo as add-on Treatment in Patients With Bipolar Disorder in the Outpatient Setting - WHO ICTRP (NCT00237289). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237289	NCT00237289	A1	A1
3906	Ortho-McNeil Neurologics, Inc. (2005): CR002662 - A Comparison of the Efficacy and Safety of Topiramate Versus Placebo for the Prophylaxis of Migraine in Pediatric Subjects - WHO ICTRP (NCT00237302). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00237302	NCT00237302	A1	A1
3907	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002248 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled 12-Week Study Of The Safety And Efficacy Of Two Doses Of	NCT00240721	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Topiramate For The Treatment Of Acute Manic Or Mixed Episodes In Subjects With Bipolar I Disorder With An Optional Open-Label Extension - WHO ICTRP (NCT00240721). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00240721			
3908	St. Petersburg State Pavlov Medical University (2005): RCT-RCT_LOND_GAT_AWS_2003 - Antiglutamate Anticonvulsants in the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome - WHO ICTRP (NCT00241995). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00241995	NCT00241995	A1	A1
3909	Northeastern Ohio Universities College of Medicine (2005): 05005 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Study to Assess the Efficacy of Topiramate for Weight Loss in Subjects With Metabolic Syndrome - WHO ICTRP (NCT00243984). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00243984	NCT00243984	A1	A1
3910	Bankole Johnson (2005): 11578 DPMC R01DA017296 - Medication Development for Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT00249691). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00249691	NCT00249691	A1	A1
3911	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005572 - A Comparison Of The Efficacy And Safety Of TopamaxÂ® (Topiramate) Tablets Versus Placebo For The Prophylaxis Of Migraine - WHO ICTRP (NCT00253175). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00253175	NCT00253175	A1	A1
3912	Janssen-Ortho Inc., Canada (2005): CR005686 - Efficacy of Topiramate Prophylaxis as add-on to Triptan Therapy for Migraine - WHO ICTRP (NCT00261469). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261469	NCT00261469	A1	A1
3913	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR005470 - Single Center TOPAMAX? (Topiramate) Monotherapy Trial in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT00266591). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266591	NCT00266591	A2	A2
3914	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2005): CR002869 - TOPAMAX? (Topiramate) Initiated as Monotherapy in Epilepsy (TIME): A Multicenter, Outpatient, Open-Label, Study to Evaluate the Dosing, Effectiveness and Safety of TOPAMAX? as Monotherapy in the Treatment of Epilepsy in Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00266604). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00266604	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266604			
3915	Lindner Center of HOPE (2005): CAPSS-298 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, 11-Week Trial of Topiramate as an Aid to Smoking Cessation - WHO ICTRP (NCT00280839). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280839	NCT00280839	A1	A1
3916	Emerald City Headache Organization (2006): CAPSS 347 - Modulation of the Excitability of the Occipital Cerebral Cortex Using Topiramate - WHO ICTRP (NCT00286923). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00286923	NCT00286923	A1	A1
3917	Monarch Medical Research (2006): TOPMAT-EME-4001 - Topiramate for the Prophylactic Treatment of Cyclic Vomiting Syndrome in Children - WHO ICTRP (NCT00286988). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00286988	NCT00286988	A1	A1
3918	Vanderbilt University (2006): 050942 NARSAD - Anticonvulsant Mood Stabilizers, Antipsychotic Drugs and the Insulin Resistance Syndrome - WHO ICTRP (NCT00288366). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00288366	NCT00288366	A1	A1
3919	University Health Network, Toronto (2006): MDCTOP2005 - Anti-Dyskinetic Properties of Topiramate: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Parkinson's Disease and Levodopa-Induced Dyskinesias - WHO ICTRP (NCT00296959). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00296959	NCT00296959	A1	A1
3920	Janssen Cilag Pharmaceutica S.A.C.I., Greece (2006): CR002119 - An Open Observational Safety Study During Administration of Topamac, as Monotherapy in Epileptic Patients With no Prior Treatment or Unsuccessfully Treated With Other Antiepileptic Drug - WHO ICTRP (NCT00297323). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00297323	NCT00297323	A5	A5
3921	Janssen Cilag Pharmaceutica S.A.C.I., Greece (2006): CR002116 - An Open-label Observational Safety Study During Administration of Topiramate, for the Prophylaxis of Migraine - WHO ICTRP (NCT00297336). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00297336	NCT00297336	A1	A1
3922	Janssen Cilag Pharmaceutica S.A.C.I., Greece (2006): CR003472 - An Open-label Observation Study of Topiramate Administration as Adjuvant Therapy for Focal Epilepsy, Lennox-Gastaut Syndrome Epileptic Seizures and	NCT00297349	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Generalized Tonoclonic Seizures in Adults and Children Aged 2 Years and Older - WHO ICTRP (NCT00297349). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00297349			
3923	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2006): CR003409 RWJ-17021-000 TOPMAT-OBE-3001 - A Study to Evaluate the Mode of Action of Topiramate in the Treatment of Obese Subjects With and Without Type 2 Diabetes Mellitus Using DNA Samples From Subjects Who Were Randomized Within Select Previous Topiramate Studies - WHO ICTRP (NCT00304603). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00304603	NCT00304603	A1	A1
3924	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda. (2006): CR003667 - Randomized, Double-blind Placebo Controlled Trial With Topiramate for the Treatment of Obese Patients With Binge Eating Disorder - WHO ICTRP (NCT00307619). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00307619	NCT00307619	A1	A1
3925	Hadassah Medical Organization (2006): 281006-HMO-CTIL - The Effects of Modafinil and Topiramate on Brain Mechanisms Underlying Cue-induced Cocaine Craving and Dependence in Methadone Maintained Cocaine Dependent Patients. - WHO ICTRP (NCT00396734). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00396734	NCT00396734	A1	A1
3926	The New England Center for Headache, P.C. (2007): CAPSS-328 - Evaluation of Almotriptan and Topiramate in the Detoxification and Treatment of Subjects With Medication Overuse Headache - WHO ICTRP (NCT00432549). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432549	NCT00432549	A1	A1
3927	Bankole Johnson (2007): 11620 DPMCDA R01DA019804 - Novel Pharmacotherapy for Dual Dependence - WHO ICTRP (NCT00448825). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00448825	NCT00448825	A1	A1
3928	Elizabeth Ralevski (2007): 0702002346 ER0001 - Topiramate for Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder and Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00463775). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00463775	NCT00463775	A1	A1
3929	VIVUS, Inc. (2007): OB-102 / AA42851 - A Phase Ib, Open Label, Parallel-Design Single- and Multiple-Dose Study Comparing Modified Release Topiramate Formulations to Immediate Release Formulations of Topiramate Dosed in Combination With Immediate Release Phentermine in Obese Adults - WHO ICTRP	NCT00518466	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT00518466). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00518466			
3930	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2007): RTA 744-C-0401 - A Phase I Dose-finding and Pharmacokinetic Study of Intravenous RTA 744 Injection in Patients With Recurrent or Refractory Anaplastic Astrocytoma (AA), Anaplastic Oligodendroglioma (AO), Anaplastic Mixed Oligo-astrocytoma (AOA), Glioblastoma Multiforme (GBM) or Gliosarcoma (GS), With or Without Concurrent Treatment With Enzyme-inducing Anticonvulsant Therapy - WHO ICTRP (NCT00526812). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00526812	NCT00526812	A1	A1
3931	Elizabeth Ralevski (2007): 00030 0705002634 - The Use of Anticonvulsants for Treatment of Patients With Alcohol Dependence and Post Traumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT00571246). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00571246	NCT00571246	A1	A1
3932	Mylan Pharmaceuticals (2008): TOPR-0584 - Single-Dose Fed Bioequivalence Study of Topiramate Sprinkle Capsules (25 mg; Mylan) and TopamaxÂ® Sprinkle Capsules (25 mg; Ortho-McNeil Neurologics) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00648934). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00648934	NCT00648934	A1	A1
3933	Mylan Pharmaceuticals (2008): TOPR-0585 - Single-Dose Fasting Bioequivalence Study of Topiramate Sprinkle Capsules (25 mg; Mylan) and TopamaxÂ® Sprinkle Capsules (25 mg; Ortho-McNeil Neurologics) in Healthy Volunteers Dosed With Applesauce - WHO ICTRP (NCT00649467). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649467	NCT00649467	A1	A1
3934	Mylan Pharmaceuticals (2008): TOPR-0583 - Single-Dose Fasting Bioequivalence Study of Topiramate Sprinkle Capsules (25 mg; Mylan) and TopamaxÂ® Sprinkle Capsules (25 mg; Ortho-McNeil Neurologics) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00649740). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649740	NCT00649740	A1	A1
3935	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2008): CR002239 - An Open-Label, Randomized, 2-Way Crossover Study of the Bioavailability of an Oral Liquid Formulation Relative to the Marketed Sprinkle Capsule Formulation of Topiramate RWJ-17021-000 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00701493). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00701493	NCT00701493	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3936	National Taiwan University Hospital (2008): 9561707009 - Pharmacogenetic Study for Topiramate-Induced Cognitive Dysfunction - WHO ICTRP (NCT00731900). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00731900	NCT00731900	A1	A1
3937	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2008): CR003283 - A Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of Flunarizine and Topiramate (RWJ-17021-000) During Mono- and Concomitant Therapy - WHO ICTRP (NCT00752466). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00752466	NCT00752466	A5	A5
3938	VIVUS, Inc. (2008): OB-105 - A Phase I, Open Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of VI-0521 in Subjects With Hepatic Impairment and In Healthy Control Subjects - WHO ICTRP (NCT00768209). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768209	NCT00768209	A1	A1
3939	VIVUS, Inc. (2008): OB-106 - A Phase I, Open-Label, Parallel-Group, Single Dose, Non-Randomized Study To Compare The Pharmacokinetics Of Each Individual Component (Topiramate And Phentermine) Of The Combination Product VI-0521 In Subjects With Mild, Moderate And Severe Renal Impairment To Subjects With Normal Renal Function - WHO ICTRP (NCT00768404). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768404	NCT00768404	A5	A5
3940	The Zucker Hillside Hospital (2008): 03-04-063 - Open-Label Study of Topiramate for Binge Eating Disorder and Bulimia Nervosa Among Adolescents - WHO ICTRP (NCT00768677). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768677	NCT00768677	A1	A1
3941	Bankole Johnson (2008): 13521 - Combining Medications for the Treatment of Alcohol Dependence: An Inpatient Preliminary Study - WHO ICTRP (NCT00769158). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00769158	NCT00769158	A1	A1
3942	University of South Alabama (2008): 07-185 - Cognitive Side Effects of Commonly Prescribed Medications in Pediatric Migraine - WHO ICTRP (NCT00777218). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777218	NCT00777218	A1	A1
3943	VIVUS, Inc. (2009): OB-107 - A Phase I, Single-Center, Open-Label, Non-randomized, One-Sequence Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study of the Combination Product VI-0521 (Phentermine Plus Topiramate) With Metformin, Sitagliptin or Probenecid in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00842400). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	NCT00842400	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00842400			
3944	Madigan Army Medical Center (2009): 208075 - A Randomized Controlled Trial of Medical Therapies for Chronic Post-Traumatic Headaches - WHO ICTRP (NCT00862095). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862095	NCT00862095	A1	A1
3945	Ranbaxy Laboratories Limited (2009): 011972 - Comparative, Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Relative Bioavailability Study of Ranbaxy and Ortho-McNeil Pharmaceutical (TopamaxÂ®) 25 mg Topiramate Tablets Following a 50 mg Dose in Healthy Adult Males Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00901784). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901784	NCT00901784	A1	A1
3946	Ranbaxy Laboratories Limited (2009): 011973 - Comparative, Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Relative Bioavailability Study of Ranbaxy and Ortho-Mcneil Pharmaceutical (TopamaxÂ®) 25 mg Topiramate Tablets Following a 50 mg Dose in Healthy Adult Males Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00902473). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00902473	NCT00902473	A1	A1
3947	Chinese University of Hong Kong (2009): TPM2009 - Topiramate Treatment for Patients With Epilepsy and Learning Disability : A Prospective Observational Study - WHO ICTRP (NCT00956696). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00956696	NCT00956696	A5	A5
3948	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2009): CR002860 - A Comparative Study of the Steady State Pharmacokinetics of Lithium Before and During Multiple Oral Daily Topiramate (RWJ-17021) Dosing in Patients With Bipolar Disorders - WHO ICTRP (NCT00986128). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986128	NCT00986128	A1	A1
3949	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2009): CR002857 - A Comparative Study of the Steady-state Pharmacokinetics of Risperidone and Topiramate on Monotherapy and During Combination Therapy in Patients With Bipolar or Schizoaffective Disorder - WHO ICTRP (NCT00986336). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00986336	NCT00986336	A1	A1
3950	Janssen Korea, Ltd., Korea (2009): CR015856 TOP-KOR-31 - A Cross-sectional, Comparative, Multi-center Study to Investigate the Effect of Topiramate Monotherapy on Markers of Bone Mineral Metabolism and Bone Mineral Density in Premenopausal Women With Epilepsy - WHO	NCT01030094	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (NCT01030094). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01030094			
3951	Samsung Medical Center (2010): 2009-08-038 - The Benefit of Prophylactic Anticonvulsant in Post Cardiac Arrest Syndrome With Induced Mild Hypothermia - WHO ICTRP (NCT01083784). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083784	NCT01083784	A1	A1
3952	Kuang Tien General Hospital (2010): 9713 - Acupuncture in Chronic Migraine: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01096420). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01096420	NCT01096420	A1	A1
3953	Brown University (2010): R01DA26778 - Biobehavioral Effects of Topiramate on Cannabis-Related Outcomes in Adolescents - WHO ICTRP (NCT01110434). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01110434	NCT01110434	A1	A1
3954	Chiang Mai University (2010): THoPA-O - Topiramate for Hospitalized Patients With Alcoholism: a 12-Week Open-Label Study - WHO ICTRP (NCT01135602). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135602	NCT01135602	A1	A1
3955	Chiang Mai University (2010): THoPA-R - Efficacy of Topiramate for Hospitalized Patients With Alcoholism: a 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT01145677). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01145677	NCT01145677	A1	A1
3956	Beitou Armed Forces Hospital, Taipei, Taiwan (2011): BT-099-03 - The Therapeutic Effects of Topiramate and Metformin on Second Generation Antipsychotics-induced Obesity - WHO ICTRP (NCT01384279). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384279	NCT01384279	A1	A1
3957	Janssen-Cilag Ltd. (2013): CR100585 TOPMATMIG4020 - Prophylaxis of Migraine Patients With Topiramate in India (PROMPT-IN) - WHO ICTRP (NCT01836874). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836874	NCT01836874	A1	A1
3958	University of Sao Paulo (2013): 1341/06 - Double-blind Placebo Controlled Topiramate Trial for Pathological Gamblers - WHO ICTRP (NCT01843699). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843699	NCT01843699	A1	A1
3959	Instituto Nacional de PsiquiatrÃa Dr. RamÃ³n de la Fuente (2013): IC092024.0 TOPMATOBE3002 - Pharmacogenetic Study of Neurofunctional Brain Areas Related to Food	NCT01868204	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Craving in Obese Patients With Binge Eating Disorder Treated With Topiramate - WHO ICTRP (NCT01868204). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868204			
3960	Department of Veterans Affairs (2013): CLIN-001-12F - Effect of Intense-Exercise/Moderate-Calorie vs Topiramate-Phentermine on Obesity - WHO ICTRP (NCT01970566). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970566	NCT01970566	A1	A1
3961	University of Copenhagen (2014): PRI/TOP-INT-35 - A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Topiramate in Weight Loss Maintenance in Obese Subjects Following Participation in an Intensive, Non-pharmacologic Weight Loss Program - WHO ICTRP (NCT02040311). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040311	NCT02040311	A1	A1
3962	Seoul National University Hospital (2014): 0620133760 - A Retrospective Study to Evaluate Retention Rate of Topiramate With That of Levetiracetam and Oxcarbazepine in a Long-term Epilepsy Treatment - WHO ICTRP (NCT02098941). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098941	NCT02098941	A5	A5
3963	University of California, San Francisco (2008): H48626-32352-01 - Efficacy of Topiramate in Patients Wih Migraine-Associated Dizziness - WHO ICTRP (NCT00732108). Stand des Eintrags: 01.03.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732108	NCT00732108	A1	A1
3964	SMG-SNU Boramae Medical Center (2015): 06-2008-71 - Effect of Topiramate on Cerebrovascular Response to Photic Stimulation in Migraineurs - WHO ICTRP (NCT02424318). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02424318	NCT02424318	A1	A1
3965	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. (2015): CAPSS-272 - A double-blind trial comparing the efficacy, tolerability and safety of monotherapy topiramate versus phenytoin in subjects with seizures indicative of new onset epilepsy - WHO ICTRP (2015-001222-42-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001222-42-Outside-EU/EEA	2015-001222-42-Outside-EU/	A2	A2
3966	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. (2015): CAPSS-311 - TOPAMAX (Topiramate) Initiated as Monotherapy in Epilepsy (TIME): A Multicenter, Outpatient, Open-Label, Study to Evaluate the Dosing, Effectiveness and Safety of TOPAMAX as Monotherapy in the Treatment of Epilepsy in Clinical Practice - WHO ICTRP (2015-001223-23-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL:	2015-001223-23-Outside-EU/	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001223-23-Outside-EU/EEA			
3967	Centre for Addiction and Mental Health (2006): 96/2006 - Clinical Assessment of Topiramate on Gambling-Related Behaviours in Problem Gamblers: Effects of Gender and Negative Emotionality - WHO ICTRP (NCT00370188). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00370188	NCT00370188	A1	A1
3968	Neuropsychiatric Research Institute, Fargo, North Dakota (2009): 200909-046 - Topiramate Augmentation in Bulimia Nervosa Partial Responders - WHO ICTRP (NCT00988481). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00988481	NCT00988481	A1	A1
3969	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (2009): NIAAA-Swift-AA015753 NIH Grant 5RO1AA015753-02 - Aripiprazole and Topiramate on Free-Choice Alcohol Use - WHO ICTRP (NCT00884884). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00884884	NCT00884884	A1	A1
3970	University of California, San Francisco (2012): W81XWH-11-2-0145 - Topiramate Treatment of Hazardous and Harmful Alcohol Use in Veterans With TBI - WHO ICTRP (NCT01750268). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01750268	NCT01750268	A1	A1
3971	Taipei Veterans General Hospital, Taiwan (2015): 2012-04-046B - Flunarizine Versus Topiramate for Chronic Migraine Prophylaxis - WHO ICTRP (NCT02639598). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639598	NCT02639598	A1	A1
3972	Xijing Hospital (2015): Xijing-APP-CER - Efficacy and Safety of Danzhen in the Preventive Treatment of Migraine:A Prospective "Real-World" Study. - WHO ICTRP (NCT02645370). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02645370	NCT02645370	A1	A1
3973	Brown University (2012): R01AA007850-21 - Effects of Topiramate on Adolescent Alcohol Use: Efficacy and Mechanisms - WHO ICTRP (NCT01641445). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01641445	NCT01641445	A1	A1
3974	The Canadian College of Naturopathic Medicine (2013): CCNM1302 - Double Blind Placebo Controlled Trial of Anticonvulsant Effects of n-3 PUFAs in Human Subjects With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01769092). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769092	NCT01769092	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3975	Lindner Center of HOPE (2016): 2015-2630 - Open-label Phentermine/Topiramate Extended Release (PHEN/TPM ER; QsymiaÂ®) in Ten Subjects With Overweight or Obesity and DSM-V Binge Eating Disorder (BED) - WHO ICTRP (NCT02659475). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659475	NCT02659475	A1	A1
3976	Rush University Medical Center (2013): TOP-DYSK - Topiramate as an Adjunct to Amantadine in the Treatment of Dyskinesia in Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT01789047). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789047	NCT01789047	A1	A1
3977	Jafferany Psychiatric Services (2016): Jaffpsych001 - A pilot study of the use of topiramate in skin picking disorder - WHO ICTRP (ISRCTN15791118). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15791118	ISRCTN15791118	A1	A1
3978	Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital (3-22): - Different frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation versus topiramate in migraine prophylactic treatment - WHO ICTRP (ChiCTR-ONC-16008130). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-16008130	ChiCTR-ONC-16008130	A1	A1
3979	the Fourth Military Medical University (5-29): - A Clinical Study of Topiramate's Efficacy and Safety to Treat Chronic Post-Thoracotomy Pain: A Randomized Controlled Trail - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-13005005). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-13005005	ChiCTR-TRC-13005005	A1	A1
3980	The first affiliated hospital of Chongqing Medical University (5-02): - Outcomes of sustained-release formulation of valproate and topiramate monotherapy in patients with epilepsy: a multi-centre, cohort study - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-12002147). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-12002147	ChiCTR-OCH-12002147	A2	A2
3981	Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University (0-23): - Efficacy and Safety of Topiramate in Pediatric Migraine - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-11001635). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001635	ChiCTR-TRC-11001635	A1	A1
3982	Chongqing Medical University (2-22): - The efficacy and safety of topiramate and valproate in treatment of Chinese patients with partial and generalised epilepsy: a multi-center, long-term follow up randomised controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-10001131). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001131	ChiCTR-TRC-10001131	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3983	Upsher-Smith Laboratories, Inc. (2010): NCT01191086 P09-005 - Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of USL255 as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial-Onset Seizures who had Participated in P09-004, a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placeboâ€“Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study - WHO ICTRP (2009-017904-95). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017904-95-BE	2009-017904-95	A5	A5
3984	Upsher-Smith Laboratories, Inc. (2010): NCT01142193 P09-004 - A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placeboâ€“Controlled, Parallel-Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of USL255 as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial-Onset Seizures - WHO ICTRP (2009-016996-31). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 23.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016996-31-BE	2009-016996-31	A2	E
3985	University of Birmingham (2017): 34681 - The acute and chronic effects of gut neuropeptides on intracranial pressure regulation - WHO ICTRP (ISRCTN12678718). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12678718	ISRCTN12678718	A1	A1
3986	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2003): JHOC-NABTT-2100 NABTT-2100 NABTT-2100 CDR0000328117 U01CA062475 - A Pharmacokinetic Study of the Interaction Between Celecoxib and Anticonvulsant Drugs in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Undergoing Radiation Therapy - WHO ICTRP (NCT00068770). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068770	NCT00068770	A1	A1
3987	Kyle Kampman (2005): 801385 R01AA014657 - A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Topiramate for Alcohol and Comorbid Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT00167245). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00167245	NCT00167245	A1	A1
3988	Novartis (2006): CSTI571H2201 CSTI571H2202 - A Phase II, Open-label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Imatinib Plus Hydroxyurea (HU) in Patients With Progressive Glioblastoma Multiforme (GBM) Receiving or Not Receiving Enzyme-inducing Anticonvulsant Drugs (EIACDs) - WHO ICTRP (NCT00290771). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00290771	NCT00290771	A1	A1
3989	Boston University (2006): H-22296 - The Effects of Topiramate on Alcohol Use in Alcohol Dependent Subjects - WHO ICTRP (NCT00329407). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00329407	NCT00329407	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3990	University of Cincinnati (2006): F1D-MC-X304 - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Study of Topiramate vs. Placebo in Combination With Olanzapine for the Prevention of Weight Gain in Manic or Mixed Youth With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00394095). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00394095	NCT00394095	A1	A1
3991	VIVUS, Inc. (2007): OB-302 - A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of VI-0521 in the Treatment of Obesity in an Adult Population With BMI = 35 - WHO ICTRP (NCT00554216). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00554216	NCT00554216	A1	A1
3992	VIVUS, Inc. (2007): OB-301 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel-Design Study Comparing Multiple Doses of VI-0521 to Placebo and Their Single-Agent Phentermine and Topiramate Constituents for the Treatment of Obesity in Adults - WHO ICTRP (NCT00563368). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00563368	NCT00563368	A1	A1
3993	Stanford University (2007): K23AA016340 TIL-NIAAA-016340-01 - Adjunctive Topiramate for Treatment of Alcohol Dependence in Patients With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00572117). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00572117	NCT00572117	A1	A1
3994	VIVUS, Inc. (2008): DM-230 - A Randomized, Double Blind Multicenter Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of VI-0521 Relative to Placebo in Providing and Maintaining Glycemic Control in Type 2 Diabetic Adults - WHO ICTRP (NCT00600067). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600067	NCT00600067	A1	A1
3995	UConn Health (2008): 08-052-2 M01RR006192 P60AA003510 - Topiramate Treatment of Problem Drinkers - WHO ICTRP (NCT00626925). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00626925	NCT00626925	A1	A1
3996	Federal University of SÃ£o Paulo (2008): TopirPTSD - Randomized Clinical Trial to Study the Topiramate Efficacy for Posttraumatic Disorder Treatment - WHO ICTRP (NCT00725920). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725920	NCT00725920	A1	A1
3997	Anne Lindblad (2008): 08-CRC-01 HHSN265200523641C - NINDS Clinical Research Collaboration Chronic Migraine Treatment Trial - WHO ICTRP (NCT00772031). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00772031	NCT00772031	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
3998	VA Office of Research and Development (2008): NEUA-003-08S - Topiramate to Aid Smoking Cessation in Recovering Alcohol Dependent Men - WHO ICTRP (NCT00802412). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802412	NCT00802412	A1	A1
3999	Robert Silbergleit (2008): 5U01NS056975-02 R01NS053031 - A Double-blind Randomized Clinical Trial of the Efficacy of IM Midazolam Versus IV Lorazepam in the Pre-hospital Treatment of Status Epilepticus by Paramedics - WHO ICTRP (NCT00809146). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00809146	NCT00809146	A2	A2
4000	Clinvest (2009): Frova vs. Topiramate - A Randomized, Single-Blind Pilot Study to Compare the Efficacy and Cost-Effectiveness of Frovatriptan vs. Topiramate for the Prevention of Migraine - WHO ICTRP (NCT00846495). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00846495	NCT00846495	A1	A1
4001	Pfizer (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00855738). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
4002	Boston Medical Center (2009): 1R01AA015923 NIAAA-CIR-AA015923 P60AA013759 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Design Trial of; Levetiracetam, Zonisamide, Topiramate, and Placebo Control for the Treatment of Alcohol Dependent Subjects. - WHO ICTRP (NCT00862563). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862563	NCT00862563	A1	A1
4003	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 02135 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Topiramate 25 mg Capsules and TopamaxÂ® 25 mg Capsules Administered as 2 x 25 mg Capsules in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00904943). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00904943	NCT00904943	A1	A1
4004	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 02134 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Topiramate 25 mg Capsules and TopamaxÂ® 25 mg Sprinkle Capsules Administered as 2 x 25 mg Capsules in Healthy Subjects Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00905164). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905164	NCT00905164	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4005	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 02136 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Topiramate 25 mg Capsules and TopamaxÂ® 25 mg Capsules Administered as the Content of 2 x 25 mg Capsules Mixed With Applesauce in Healthy Subjects Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00905346). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905346	NCT00905346	A1	A1
4006	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 01178 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Topiramate 25 mg Tablets Administered as 2 x 25 mg Tablets in Healthy Subjects Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00905567). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905567	NCT00905567	A1	A1
4007	Teva Pharmaceuticals USA (2009): 01179 - Randomized, 2-Way Crossover, Bioequivalence Study of Topiramate 25 mg Tablets and TopamaxÂ® 25 mg Tablets Administered as 2 x 25 mg Tablets in Healthy Subjects Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00905606). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00905606	NCT00905606	A1	A1
4008	Torrent Pharmaceuticals Limited (2009): 06TOR01 - Study to Evaluate the Bioequivalence of a Test Tablet Formulation of Topiramate (2 x 25 mg), Compared to an Equivalent Dose of a Commercially Available Reference Drug Product (TopamaxÂ®, Ortho-McNeil Neurologics, Inc.)in Fasted, Healthy, Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT00939692). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939692	NCT00939692	A1	A1
4009	Torrent Pharmaceuticals Limited (2009): 06TOR02 - Study to Evaluate the Bioequivalence of a Test Tablet Formulation of Topiramate (2 x 25 mg), Compared to an Equivalent Dose of a Commercially Available Reference Drug Product (TopamaxÂ®, Ortho-McNeil Neurologics, Inc.) in Fed, Healthy, Adult Subjects - WHO ICTRP (NCT00939705). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00939705	NCT00939705	A1	A1
4010	Janssen Korea, Ltd., Korea (2010): CR011944 MIG-KOR-001 - Adequate Therapy of Topiramate in Migraine - WHO ICTRP (NCT01060111). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060111	NCT01060111	A1	A1
4011	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): CR013681 JNS019-JPN-02 - A Placebo-Controlled Dose-Finding Study of JNS019 (Topiramate) in Migraine Patients - WHO ICTRP (NCT01081795). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01081795	NCT01081795	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4012	University of California, San Francisco (2010): DAMD17-03-1-0532 H5220-34690-01 - Topiramate Treatment of Alcohol Use Disorders in Veterans With Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Controlled Trial of Augmentation Therapy - WHO ICTRP (NCT01087736). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087736	NCT01087736	A1	A1
4013	Johnson & Johnson Taiwan Ltd (2012): CR017248 TOP-TWN-MA4 TOPMATEPY4061 - Topiramate in the Treatment of Epilepsy: 1st Add-on vs. Mono-therapy Study in Neuro-Surgical Patients - WHO ICTRP (NCT01627860). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01627860	NCT01627860	A1	A1
4014	Janssen Korea, Ltd., Korea (2012): CR015865 TOPMATEPY4053 - A Prospective, Observational, Multi-center Study to Assess Long-term Retention Rate of Topiramate in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01682681). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682681	NCT01682681	A5	A5
4015	Johnson & Johnson Pte Ltd (2012): CR017830 TOP-VN-0107 TOPMATEPY4049 - Open Flexible Dose Optimisation Trial Assessing Tolerability and Efficacy of Topiramate Monotherapy in Recently Diagnosed Patients With Epilepsy Who Are Treatment Naive or Have Failed One Anti-Epileptic Drug Treatment in Monotherapy - WHO ICTRP (NCT01689649). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689649	NCT01689649	A2	A2
4016	Cady, Roger, M.D. (2012): 12-001AL 71403 - A Randomized, Pilot Study to Evaluate the Tolerability of OnabotulinumtoxinA Plus Topiramate vs. OnabotulinumtoxinA Plus Placebo and Long Term Effect of Treatment on Cognitive Efficiency and Continuation of Care - WHO ICTRP (NCT01700387). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700387	NCT01700387	A1	A1
4017	University of Pennsylvania (2013): 816082 - Topiramate to Reduce Heavy Drinking in HIV-Positive Heavy Drinkers - WHO ICTRP (NCT01764685). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764685	NCT01764685	A1	A1
4018	Janssen Pharmaceutical K.K. (2013): CR013684 JNS019-JPN-03 - A Continuous Treatment Study of JNS019 (Topiramate) in Migraine Patients - WHO ICTRP (NCT01799590). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01799590	NCT01799590	A1	A1
4019	Mayo Clinic (2013): 13-000948 R01DK067071 UL1TR000135 - Peripheral Pharmacodynamics of Phentermine-Topiramate in Obese Patients - WHO ICTRP	NCT01834404	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT01834404). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834404			
4020	Bial - Portela C S.A. (2014): BIA-2093-120 - A Phase-1, Open-label, Drug Interaction Study Between Eslicarbazepine Acetate 1200 mg and Topiramate 200 mg Following Multiple Dose Administrations in Healthy Male - WHO ICTRP (NCT02283814). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283814	NCT02283814	A1	A1
4021	Huaian 3rd People's Hospital, Jiangsu Province (0-26): HASZ2012001 - A control study of effects of topiramate on obesity induced by antipsychotics - WHO ICTRP (ChiCTR-IPR-17013122). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-17013122	ChiCTR-IPR-17013122	A1	A1
4022	National Cancer Institute (NCI) (2002): CDR257118 NABTT 2111 NCI-2012-03016 U01CA062475 - A Phase I/II Trial of BMS-247550 for Treatment of Patients With Recurrent High-grade Gliomas - WHO ICTRP (NCT00045708). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00045708	NCT00045708	A1	A1
4023	Baylor College of Medicine (2005): CAPSS-286 - An Open-label Study to Determine the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Tourette Syndrome (CAPSS-286) - WHO ICTRP (NCT00206336). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00206336	NCT00206336	A1	A1
4024	University of Virginia (2006): 12069 - Topiramate for the Treatment of Alcohol Dependent Binge-Eating Disordered Individual - WHO ICTRP (NCT00300742). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00300742	NCT00300742	A1	A1
4025	National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2006): NIDA-CSP-1025-1 - Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Topiramate for the Treatment of Methamphetamine Dependence - WHO ICTRP (NCT00345371). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00345371	NCT00345371	A1	A1
4026	University of Cincinnati (2006): NIDA R01DA022221 - Quetiapine Plus Topiramate or Placebo for Bipolar Mania & Cannabis Use in Adolescents - WHO ICTRP (NCT00393978). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00393978	NCT00393978	A1	A1
4027	University of Cincinnati (2007): NIAAA R21AA016372 - Quetiapine Plus Topiramate or Placebo for Bipolar Mania & Alcohol Use in Adolescents & Young Adults - WHO ICTRP (NCT00550394). Stand des Eintrags: 01.12.2017.	NCT00550394	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00550394			
4028	University of Pennsylvania (2008): PR043514 - Preventing Epilepsy After Traumatic Brain Injury: A Pilot, Single-center Randomized Trial of Topiramate to Prevent Seizures After Moderate to Severe TBI - WHO ICTRP (NCT00598923). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00598923	NCT00598923	A1	A1
4029	Johns Hopkins University (2008): R01DA021808 - Clinical Trial of Topiramate for Cocaine Addiction - WHO ICTRP (NCT00685178). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00685178	NCT00685178	A1	A1
4030	UConn Health (2008): 06-114-1 5M01RR006192 K24AA013736 - Topiramate Alone and in Combination With the Nicotine Patch for Smoking Cessation: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00755716). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00755716	NCT00755716	A1	A1
4031	Oregon Health and Science University (2008): e4717 - Quantification of the Antidyskinetic Effect of Amantadine and Topiramate in Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT00794313). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00794313	NCT00794313	A1	A1
4032	Merck Sharp & Dohme Corp. (2008): 0462-085 2008_597 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Rizatriptan 10 mg ODT for the Treatment of Acute Migraine in Patients on Topiramate for Migraine Prophylaxis - WHO ICTRP (NCT00812006). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00812006	NCT00812006	A1	A1
4033	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2010): 538P108 - A Conversion Study to Determine the Relative Bioavailability of TPM MR vs TPM IR in Subjects With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01114854). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01114854	NCT01114854	A3	A3
4034	Rambam Health Care Campus (2010): Migraine06CTIL - Mechanism-based Choice of Therapy for Pain: Can Successful Prevention of Migraine be Coupled to a Psychophysical Pain Modulation Profile? - WHO ICTRP (NCT01161017). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161017	NCT01161017	A1	A1
4035	University of Virginia (2010): 15597 5R01AA019720-02 - High and Low Dose Topiramate for the Treatment of Alcohol-Dependent Smokers - WHO ICTRP	NCT01182766	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT01182766). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01182766			
4036	UCB Korea Co., Ltd. (2010): N01353 - A Randomized, Open-label, Parallel Group, Multi-center, Comparative, Phase IV Trial of Levetiracetam (LEV) Versus Topiramate (TPM) as Adjunctive Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Subjects With Refractory Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (NCT01229735). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01229735	NCT01229735	A3	A3
4037	GlaxoSmithKline (2011): 116144 - A Relative Bioavailability Study of Two Formulations of Topiramate 100 mg Coated Tablet in Healthy Male Volunteers, the Test Formulation Produced by Dr. Reddy's Laboratories Ltd. and the Reference Formulation (TopamaxÂ®) Marked by Janssen-Cilag FarmacÃªutica Ltda. - WHO ICTRP (NCT01439438). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01439438	NCT01439438	A1	A1
4038	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2011): 1U01NS076788-01 CIN-001 - Amitriptyline and Topiramate in the Prevention of Childhood Migraine - WHO ICTRP (NCT01581281). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581281	NCT01581281	A1	A1
4039	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2013): 1304M31241 - BMI Reduction With Meal Replacements + Topiramate in Adolescents With Severe Obesity - WHO ICTRP (NCT01859013). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859013	NCT01859013	A1	A1
4040	University of Pennsylvania (2014): TOP MRI - Brain Mechanisms of Topiramate's Effects on Heavy Drinking - WHO ICTRP (NCT02074904). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074904	NCT02074904	A1	A1
4041	Seoul National University Hospital (2014): 0620140190 (2013-2172) - A Clinical Pharmacokinetics Comparing Brand and Generic Topiramate in Epilepsy Patients : A Open-label,Randomised, Three-period Crossover Study - WHO ICTRP (NCT02113787). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113787	NCT02113787	A3	A3
4042	University of Sao Paulo (2014): Topiramate for oniomania - Double Blind Controlled Trial of Topiramate for Compulsive Buying - WHO ICTRP (NCT02138058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138058	NCT02138058	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4043	Mid-Atlantic Epilepsy and Sleep Center, LLC (2016): maes 008 - "Rational Polytherapy" Using Perampanel Dual Therapy Anticonvulsant Combination Treatments of Adults With Refractory Focal Epilepsy : a Pilot Study. - WHO ICTRP (NCT02727101). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02727101	NCT02727101	A5	A5
4044	University of Florida (2016): 96-2009 - Physiologic Effects of Topiramate on Cognition - WHO ICTRP (NCT02884050). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884050	NCT02884050	A1	A1
4045	Nassima Ait-Daoud Tiouririne (2017): 19422 - Topiramate Augmenting Strategies for the Treatment of Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT03120468). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03120468	NCT03120468	A1	A1
4046	Corfu Headache Clinic (2017): CorfuHC - Clinical Experience With Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation in Patients With Refractory Migraine or With Migraine and Intolerance to Topiramate: a Prospective Exploratory Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03125525). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03125525	NCT03125525	A1	A1
4047	McMaster Children's Hospital (2017): 1137 - Use of Sodium Bicarbonate to Alkalinize Serum/Urine in Pediatric Patients Treated With Topiramate (Pilot Study) - WHO ICTRP (NCT03354507). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354507	NCT03354507	A1	A1
4048	Eli Lilly and Company (2017): 16925 H8H-MC-LAHT - Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lasmiditan When Co-administered With Topiramate in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03308669). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03308669	NCT03308669	A1	A1
4049	Express Specialty Pharmacy (2015): 1960fp-expr-201501 - Prospective Analgesic Compound Efficacy (PACE) Study - WHO ICTRP (NCT02403687). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403687	NCT02403687	A1	A1
4050	Tehran University of Medical Sciences (4-29): - Tpoiramate added to risperidone in patint with autistic disorder:A double - blind placebo controlled trial - WHO ICTRP (IRCT138901141556N9). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138901141556N9	IRCT138901141556N9	A1	A1
4051	Vice chancellor for research, Kurdistan University of Medical Sciences (2-25): - The effect of Topiramate on methamphetamine dependence: a double blind and placebo	IRCT201302251556N52	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	controlled trial - WHO ICTRP (IRCT201302251556N52). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201302251556N52			
4052	Research Center of Mazandaran University of Medical Sciences and Health Services (0-23): - Comparison the effect of Propranolol and Topiramate in Pediatric Migraine prophylaxis - WHO ICTRP (IRCT201009221808N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201009221808N2	IRCT201009221808N2	A1	A1
4053	Vice-chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services (6-06): - A comparative study of the effects of low dose topiramate versus sodium valporate in migraine prophylaxis - WHO ICTRP (IRCT138802171856N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138802171856N1	IRCT138802171856N1	A1	A1
4054	Vice chancellor for research,Shahrekord university of Medical sciences (4-19): - Effect of Lavender on intensity and number of monthly seizure attacks in patients with intractable epilepsy referred to neurology clinic - WHO ICTRP (IRCT201203142085N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201203142085N8	IRCT201203142085N8	A1	A1
4055	Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences (2-12): - Comparison of efficacy of Topiramate and Nitrazepam in infantile spasms treatment - WHO ICTRP (IRCT138808052639N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138808052639N1	IRCT138808052639N1	A1	A1
4056	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran (2-05): - Comparison of efficacy of topiramate and propranolol in prophylaxis of migraine headache in children - WHO ICTRP (IRCT201111282639N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201111282639N6	IRCT201111282639N6	A1	A1
4057	Research Deputy of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences , Yazd, Iran (5-06): - Evaluation of efficacy of topiramate and topiramate with supplement ferrous sulfate on monthly frequency, severity, and disability score of migraine headaches in 5-15 year old migraineur children without iron deficiency - WHO ICTRP (IRCT201504042639N15). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201504042639N15	IRCT201504042639N15	A1	A1
4058	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran (1-10): - Evaluation of efficacy of topiramate alone and topiramate with supplement vitamin D3 on monthly frequency, severity, and disability score of headaches in 5-15 year old migraineur children without vitamin D3 deficiency - WHO ICTRP (IRCT201701092639N20). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	IRCT201701092639N20	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1701092639N20			
4059	Endocrine Research Centre of Tabriz University of Medical Sciences (2-29): - A Comparison of Effectiveness of Amitriptyline and Topiramate in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (IRCT201210113565N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1210113565N6	IRCT201210113565 N6	A1	A1
4060	Mashad university of medical sciences (): - Effectiveness of Topiramate augmentation compared with placebo in chronic schizophrenia admitted to Ebnesina and Hejaze Hospitals in Mashad - WHO ICTRP (IRCT138904014236N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT13 8904014236N1	IRCT138904014236 N1	A1	A1
4061	Vice chancellery for research, Isfahan university of medical sciences (2-19): - The effect of Topiramate in improvement of clinical status of migraineurs according to HIT6 and MIDAS questionnaires - WHO ICTRP (IRCT201011164786N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1011164786N2	IRCT201011164786 N2	A1	A1
4062	Vice-chancellor for research, Ahvaz Jondishapour University of Medical Sciences and Health Services (3-01): - Comparison of the efficacy of low dose topiramate and sodium valporate in migraine prophylaxis - WHO ICTRP (IRCT201011025076N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1011025076N1	IRCT201011025076 N1	A1	A1
4063	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (1-28): - Zonisamide versus Topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201011075117N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1011075117N1	IRCT201011075117 N1	A1	A1
4064	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (8-02): - The effect of adding topiramate (compared to placebo) in reducing withdrawal symptoms in opium-like substances in the substance-dependent patients - WHO ICTRP (IRCT201307205280N14). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1307205280N14	IRCT201307205280 N14	A1	A1
4065	Mashhad University of Medical Sciences (3-10): - Effect of Topiramate on body weight of patients with schizophrenia treated with Olanzapine in Ibn-e- Sina Hospital in 2006. - WHO ICTRP (IRCT201402085280N15). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20 1402085280N15	IRCT201402085280 N15	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4066	Tehran University of Medical sciences (2-18): - The effect of Topiramate on weight loss in Iranian patients with diabetes type 2 - WHO ICTRP (IRCT201112036027N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112036027N2	IRCT201112036027N2	A1	A1
4067	Arak University Medical of Sciences (4-08): - Efficacy of Topiramate in the treatment of Schizophrenia - WHO ICTRP (IRCT201303287373N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201303287373N3	IRCT201303287373N3	A1	A1
4068	Kermanshah University of Medical Sciences (1-12): - The comparative study of combination Gabapentin and topiramate vs treatment alone topiramate or Gabapentin of painful diabetic neuropathy - WHO ICTRP (IRCT201108287432N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108287432N1	IRCT201108287432N1	A1	A1
4069	University of social welfare and rehabilitation sciences (2-09): - Comparison of efficacy of lithium and topiramate with lithium and placebo in patients with bipolar I disorder most recent manic episode - WHO ICTRP (IRCT201110317960N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201110317960N1	IRCT201110317960N1	A1	A1
4070	Vice-chancellor for research, Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services (1-10): - Comparison of cinnarizine and topiramate in migraine prophylaxis - WHO ICTRP (IRCT201201028323N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201028323N5	IRCT201201028323N5	A1	A1
4071	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences (2-01): - The clinical trial to compare the effect of laser therapy associated with drug therapy on relieving the most common orofacial pains in patients who have trigeminel neuralgia, atypical facial pain and myofacial pain dysfunction syndrome - WHO ICTRP (IRCT201201018585N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201018585N1	IRCT201201018585N1	A1	A1
4072	Shiraz University of Medical Sciences (0-05): - Comparison of treatment of bipolar disorder (lithium + olanzapine + clonazepam) and placebo with a treatment regimen containing topiramate in controlling the OCD symptoms of bipolar patients - WHO ICTRP (IRCT2012061310013N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012061310013N1	IRCT2012061310013N1	A1	A1
4073	Zahedan University of Medical Sciense (5-09): - Comparison between Phenobarbital and Topiramate in prevention of relapse of febrile seizure in patients aged 6months to 5 years suffering from Febrile Convulsion - WHO ICTRP (IRCT2013120710087N3). Stand des	IRCT2013120710087N3	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130120710087N3			
4074	Pediatric Neurology Research center OF Shahid Beheshti University (2-09): - Evaluation of cross-reactivity between phenobarbital and topiramate in epileptic children entering to mofid children hospital - WHO ICTRP (IRCT2012071010239N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120710102 39N1	IRCT2012071010239N1	A1	A1
4075	Shahid Beheshti University of Medical Science (0-13): - Effect of Sabril on seizure control of children with interactable epilepsy admitted to Mofid hospital - WHO ICTRP (IRCT2012091210508N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120912105088N3	IRCT2012091210508N3	A1	A1
4076	Isfahan University Of Medical Sciences (2-18): - Evaluation of therapeutic effect of Topiramate augmentation in refractory Obsessive- Compulsive Disorder - WHO ICTRP (IRCT2013012312252N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130123122252N1	IRCT2013012312252N1	A1	A1
4077	Vice Chancellor for Research of Isfahan University of Medical Sciences (2-27): - Comparison the effect of Topiramate and Amitriptyline Prophylactic therapy on cyclic vomiting syndrome in Pediatrics - WHO ICTRP (IRCT2015102316844N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20151023168442N2	IRCT2015102316844N2	A1	A1
4078	Vice chancellor for research, Hamadan University of Medical Sciences (1-22): - Comparison of Oral Topiramate and Diazepam in Prophylaxis of Febrile Convulsion in Case of Children under Two Years with Limitation in Phenobarbital Prescription - WHO ICTRP (IRCT2015010120527N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150101205271N1	IRCT2015010120527N1	A1	A1
4079	Vice chancellor for research, Shahed University (2-04): - Evaluation Of Topiramate Efficacy On Neuropathic Pain In Patients - WHO ICTRP (IRCT2016110330680N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20161103306801N1	IRCT2016110330680N1	A1	A1
4080	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
4081	Montefiore Medical Center (2005): 04-0379 - Topiramate Augmentation in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder - WHO ICTRP (NCT00211744). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00211744	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00211744			
4082	Allergan (2014): FORWARD GMA-US-NEU-0206 - A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy, Safety, and Tolerability of BOTOXÂ® and Topiramate for Headache Prophylaxis in Adults With Chronic Migraine - WHO ICTRP (NCT02191579). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191579	NCT02191579	A1	A1
4083	Stanford University (2015): 31390 - Qsymia (Phentermine-topiramate) to Reduce Binge Eating/Purging in Patients With Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder - WHO ICTRP (NCT02553824). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553824	NCT02553824	A1	A1
4084	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2016): AOM10088 - Randomized, Placebo Controlled Double-blind Study of the Efficacy of Topiramate on the Symptoms of Irritability - Impulsivity, Overeating and Self-harm in a Population of Patients Suffering From Prader Willi Syndrome Over 8 Weeks - WHO ICTRP (NCT02810483). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810483	NCT02810483	A1	A1
4085	South West Sydney Local Health District (2018): X16-0231 - Defining the Clinical Role of Topiramate in the Treatment of Alcohol Dependence in Australia - WHO ICTRP (NCT03479086). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03479086	NCT03479086	A1	A1
4086	Hartford Hospital (2018): TBD2 - A Prospective Randomized Study Evaluating the Efficacy of Pharmacotherapy to Enhance Weight Loss Following Sleeve Gastrectomy - WHO ICTRP (NCT03603080). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603080	NCT03603080	A1	A1
4087	New York University School of Medicine (2015): 14-01981 - Evaluation of a Behavioral Program for Migraineurs in the Emergency Department. - WHO ICTRP (NCT02643719). Stand des Eintrags: 03.09.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643719	NCT02643719	A1	A1
4088	Tehran University of Medical Sciences (7-10): - Comparison of prophylactic effect of venlafaxine and topiramate in patients with chronic migraine : An open label randomized controlled trial - WHO ICTRP (IRCT20120227009157N8). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120227009157N8	IRCT20120227009157N8	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4089	Yazd University of Medical Sciences (9-22): - Clinical trial of evaluation of effectiveness and clinical side effects of levetiracetam and topiramate in control of seizures of oral prednisolone refractory infantile spasms - WHO ICTRP (IRCT20091027002639N21). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091027002639N21	IRCT20091027002639N21	A1	A1
4090	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - WHO ICTRP (NCT02707965). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
4091	Wake Forest University Health Sciences (2014): IRB00027047 - Qsymia as an Adjunct to Surgical Therapy in the Superobese - WHO ICTRP (NCT02301416). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301416	NCT02301416	A1	A1
4092	Neurology Department of Chinese PLA General Hospital (1-20): - The mechanical research of Tianshu capsule preventing migraine attack by modulating the gut microbiota:a randomized, double-blind, placebo control, single center clinical trial - WHO ICTRP (ChiCTR1800019629). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019629	ChiCTR1800019629	A1	A1
4093	University of California, Davis (2011): 216534 - Pilot Study of Topiramate Prophylaxis in Infants Undergoing Surgery for Congenital Heart Disease - WHO ICTRP (NCT01426542). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426542	NCT01426542	A1	A1
4094	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2014): 2011-006193-36 P091122 - Topiramate and Severe Obesity in Children and Adolescents - WHO ICTRP (NCT02273804). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02273804	NCT02273804	A1	A1
4095	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (): - Pharmacokinetic study of KW-6485P for pediatric patients - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-090885). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090885	JPRN-JapicCTI-090885	A1	A1
4096	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (): - Long-term administration study of KW-6485P for pediatric patients (extension from pharmacokinetic study) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-090886). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090886	JPRN-JapicCTI-090886	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4097	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (): - Post-marketing clinical study of Topina tablets in patients with partial epilepsy (incremental dose comparative study) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-090887). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090887	JPRN-JapicCTI-090887	A5	A5
4098	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (): - Phase III study of KW-6485P for pediatric patients with symptomatic or cryptogenic localization-related epilepsy - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-101193). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101193	JPRN-JapicCTI-101193	A1	A1
4099	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (2010): - Long-term administration study of KW-6485P for pediatric patients (extension from phase III study) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-101373). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101373	JPRN-JapicCTI-101373	A1	A1
4100	RIKEN (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006795). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006795	JPRN-UMIN000006795	A1	A1
4101	Central Hospital, Nancy, France (2018): ObEPI - Observance of Anticonvulsant Treatments and Quality of Life of Epileptic Children - WHO ICTRP (NCT03753035). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03753035	NCT03753035	A1	A1
4102	New York State Psychiatric Institute (2007): #5368 R01DA022217 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Mixed Amphetamine Salts (Adderall-XR) and Topiramate for the Treatment of Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT00421603). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00421603	NCT00421603	A1	A1
4103	New York State Psychiatric Institute (2013): #6698 1U01DA033310-01A1 - Multicenter Trial of Combined Pharmacotherapy to Treat Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT01811940). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01811940	NCT01811940	A1	A1
4104	A. Meyer University Children?s Hospital (Italy) (2011): 2010-018627-25 NCT01241019 - Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a pilot study of the Neonatal Neuroprotection of Asphyxiated Tuscan Infants (NeoNATI) Network - WHO ICTRP (ISRCTN62175998). Stand des Eintrags: 05.05.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN62175998	ISRCTN62175998	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4105	The Carlos III Health Institute (Instituto de Salud Carlos III) (Spain) (2008): Nil known PI061462 - Effectiveness of topiramate for tobacco dependence in patients with depression: a randomised, controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN93532081). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN93532081	ISRCTN93532081	A1	A1
4106	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2005): CAPSS-314 GCO 04-0023PS* - Topiramate in the Treatment of Pathological Gambling: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Study - WHO ICTRP (NCT00245583). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00245583	NCT00245583	A1	A1
4107	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2008): 0804M29861 - Phase I Pharmacokinetic and Safety Study of Intravenous Topiramate in Adult Patients - WHO ICTRP (NCT00753493). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00753493	NCT00753493	A5	A5
4108	Massachusetts General Hospital (2008): MGH-2008P000662 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Determine the Efficacy and Safety of Topiramate in the Treatment of Sleep-Related Eating Disorder - WHO ICTRP (NCT00606411). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00606411	NCT00606411	A1	A1
4109	Oregon Health and Science University (2009): 3107 5K23AT001933-03 - A Phase II Randomized, Placebo Controlled, Double-blind, Cross-over Clinical Trial to Test the Safety and Potential Anticonvulsant Efficacy of a Botanical Extract From Passiflora Incarnata, in Patients With Partial Onset Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT00982787). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00982787	NCT00982787	A1	A1
4110	University of California, San Francisco (2012): PT110423 W81XWH-11-PHTBI-BAPHA - A Controlled Trial of Topiramate Treatment for Alcohol Dependence in Veterans With PTSD - WHO ICTRP (NCT01749215). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749215	NCT01749215	A1	A1
4111	University of Sao Paulo (2017): 2.140.103 - Effect of Anti-epileptic Drugs on Etonogestrel-releasing Implant Pharmacokinetics in Women With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT03307863). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03307863	NCT03307863	A3	A3
4112	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly	NCT03689114	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - WHO ICTRP (NCT03689114). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689114			
4113	University of Maryland, Baltimore (2011): HP-00047672 - A 14-week Randomized, Placebo-controlled Study of Topiramate for Alcohol Use Disorders in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT01408641). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01408641	NCT01408641	A1	A1
4114	University of Minnesota (2017): FWA00000312-10 - Cognitive Effects of Immediate Release Topiramate vs Extended Release Topiramate in Patients With Migraine - WHO ICTRP (NCT03280342). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280342	NCT03280342	A1	A1
4115	Novartis Pharma AG (2019): CAMG334A2401 - A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients - WHO ICTRP (2018-001228-20). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001228-20-BE	2018-001228-20	A1	A1
4116	Merck & Co., Inc. (2009): 0462-085 - - WHO ICTRP (2008-008283-26). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008283-26-ES	2008-008283-26	A1	A1
4117	Novartis Pharma GmbH (2018): CAMG334ADE01 NCT03828539 - Randomized, double-blind, multicenter head-to-head study of erenumab against topiramate - migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centered setting (HER-MES) - HER-MES - WHO ICTRP (2018-000943-15). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000943-15-DE	2018-000943-15	A1	A1
4118	University of Kentucky (2014): BED IN 27 R01DA032254 - Topiramate-Phentermine Combinations for Cocaine Dependence - WHO ICTRP (NCT02239913). Stand des Eintrags: 09.12.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02239913	NCT02239913	A1	A1
4119	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (2007): CARISEPY3007- Amendment INT-2/GBR-1 - 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) - WHO ICTRP (2007-002929-78). Stand des Eintrags: 01.12.2019.	2007-002929-78	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002929-78-GB			
4120	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2011): P100116 - N/A - TOPRADER - WHO ICTRP (2011-003432-32). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003432-32-FR	2011-003432-32	A8	A8
4121	Psychiatric Research Unit (2017): EKFADHTC01032017 - Cognition and weight gain during antidepressant treatment. - WHO ICTRP (2017-004030-28). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004030-28-DK	2017-004030-28	A1	A1
4122	University of Minnesota (2013): CPDEC - Characterizing and Predicting Drug Effects on Cognition - WHO ICTRP (NCT01889602). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889602	NCT01889602	A1	A1
4123	Shanghai Mental Health Center (2019): BN001 - Study on the Optimal Strategy of Chinese Patients With Bulimia Nervosa After Fluoxetine Treatment - WHO ICTRP (NCT04154813). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04154813	NCT04154813	A1	A1
4124	Ahvaz University of Medical Sciences (2-26): - The effectiveness of adding Memantine to Topiramate in the prevention of headache attacks among patients with chronic migraine headaches - WHO ICTRP (IRCT20191205045623N1). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20191205045623N1	IRCT20191205045623N1	A1	A1
4125	Centre for Addiction and Mental Health (2016): 097/2015 - Topiramate in Treatment Refractory Psychotic Illness: Effects on Weight Gain and Psychopathology - WHO ICTRP (NCT02808533). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02808533	NCT02808533	A1	A1
4126	The Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (3-01): - Epilepsy Long-term Follow Up Registry Study - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-14004616). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004616	ChiCTR-OCH-14004616	A1	A1
4127	St. Louis University (2014): 24482_ Vest_Migraine - A Prospective Randomized Cross-over Trial of Nortryptyline and Topiramate in the Initial Treatment of Vestibular Migraine. - WHO ICTRP (NCT02169830). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169830	NCT02169830	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4128	Ataturk University (2018): 2019/22-3 - Comparison of Therapeutic Effects of Greater Occipital Nerve Block, Topiramate, and Flunarizine on Episodic Migraine: A Randomised Parallel Group Study - WHO ICTRP (NCT03712917). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03712917	NCT03712917	A1	A1
4129	Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine (2017): Z171100001017033 - Acupuncture as prophylaxis for chronic migraine: A single-blinded, double-dummy, randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN13563102). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13563102	ISRCTN13563102	A1	A1
4130	Ataturk University (2018): 2018/22-3 - Comparison of Effects of Peripheral Nerve Block and Topiramate in the Treatment of Medication Overuse Headaches: A Randomised Parallel Group Study - WHO ICTRP (NCT03767062). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767062	NCT03767062	A1	A1
4131	Baylor College of Medicine (2005): H-13552 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Determine the Safety and Efficacy of Topiramate in the Treatment of Tourette Syndrome (CAPSS-176) - WHO ICTRP (NCT00206323). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00206323	NCT00206323	A1	A1
4132	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (2014): P091122 - N/A - TOBI - WHO ICTRP (2011-006193-36). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006193-36-FR	2011-006193-36	A8	A8
4133	NYU Langone Health (2018): 18-A0-00-008287 P01AA027057 - Leveraging Biomarkers for Personalized Treatment of Alcohol Use Disorder Comorbid With Post Traumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT03667846). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667846	NCT03667846	A1	A1
4134	Yazd University of Medical Sciences (3-31): - Evaluation of efficacy of topiramate alone and topiramate with omega-3 fatty acid in prophylaxis of headaches in 5-15 year old children with migraine - WHO ICTRP (IRCT20091027002639N23). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20091027002639N23	IRCT20091027002639N23	A1	A1
4135	Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC (2009): http://www.clinicaltrials.gov identifier NCT00563459 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Retention Rate, Efficacy, Safety, and Tolerability of Carisbamate, Topiramate and Levetiracetam	ACTRN12609000600246	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures - WHO ICTRP (ACTRN12609000600246). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000600246			
4136	Boston University Charles River Campus (2016): 2R01AA015923-06 - Interdisciplinary Study of Two Novel Anticonvulsants in Alcoholism - WHO ICTRP (NCT02901041). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901041	NCT02901041	A1	A1
4137	VA Office of Research and Development (2017): NURA-010-16S - Topiramate Treatment of Alcohol Use Disorder in African Americans - WHO ICTRP (NCT03018704). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018704	NCT03018704	A1	A1
4138	Mayo Clinic (2017): 17-003449 - Individualized Pharmacological Approach to Obesity Management: A Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03374956). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374956	NCT03374956	A1	A1
4139	SK Chemicals Co., Ltd. (2020): QDX001 - A Single Center, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Escalation Clinical Trial to Evaluate Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics and Safety of QDX After Single Oral Administration in Healthy Korean Male Subjects - WHO ICTRP (NCT04401137). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04401137	NCT04401137	A1	A1
4140	University of California, Irvine (2020): HS# 2018-4458 - Treatment of Tinnitus With Migraine Medications: A Randomized Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04404439). Stand des Eintrags: 04.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04404439	NCT04404439	A1	A1
4141	Virginia Commonwealth University (2016): 1U01NS095388 URNN001 / HM20014083 - Topiramate as a Disease Modifying Therapy for Cryptogenic Sensory Peripheral Neuropathy in Metabolic Syndrome (CSPN) - WHO ICTRP (NCT02878798). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02878798	NCT02878798	A1	A1
4142	VA Office of Research and Development (2017): D2412-R - Combining Topiramate and Prolonged Exposure for PTSD and Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT03176953). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03176953	NCT03176953	A1	A1
4143	Jaime Moore, MD MPH (2019): 18-2793 5P30DK048520-24 - Adjunctive Anti-Obesity Pharmacotherapy in Adolescents and Young Adults After Bariatric Surgery: A Randomized Controlled Pilot Study - WHO ICTRP (NCT04095104). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff:	NCT04095104	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04095104			
4144	Janssen Research & Development, LLC (2014): 2012-001552-19 CR104425 TOPMATEPY4067 - A Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Flexible-Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of Topiramate as Monotherapy Compared With Levetiracetam as Monotherapy in Pediatric Subjects With New or Recent-Onset Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02201251). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02201251	NCT02201251	A2	A2
4145	Mayo Clinic (2020): 19-011697 - Anti-Obesity Phentermine-Topiramate Extended Release Pharmacotherapy vs Placebo Among Patients Using a Wearable Activity Tracker. - WHO ICTRP (NCT04408586). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04408586	NCT04408586	A1	A1
4146	Hospital de Clinicas de Porto Alegre (2020): 140228 - Treatment of Obesity With Topiramate in Patients With Polycystic Ovary Syndrome: a Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT04453306). Stand des Eintrags: 09.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04453306	NCT04453306	A1	A1
4147	University of Iowa (2011): 201012738 - Does Reversal of Visceral Obesity by Drug Therapy Improve Vascular Function? - WHO ICTRP (NCT01351753). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01351753	NCT01351753	A1	A1
4148	Esfahan University of Medical Sciences (6-20): - Randomized controlled trial metabolic effects of adding Topiramate on Aripiprazole in bipolar patients under age 18 - WHO ICTRP (IRCT20200606047668N1). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200606047668N1	IRCT20200606047668N1	A1	A1
4149	Janssen-Cilag International N.V. (2005): TOPMAT-PEP-3001 - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Fixed Dose-Ranging Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Topiramate Oral Liquid and Sprinkle Formulations as an Adjunct to Concurrent Anticonvulsant Therapy for Infants (1-23 Months of Age, Inclusive) With Refractory Partial-Onset Seizures, With Open-Label Extension - Topiramate Infant Partial Onset Epilepsy - WHO ICTRP (2005-001338-33). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001338-33-GB	2005-001338-33	A5	A5
4150	Kristin R Hoffman (2013): 1182678 - Topiramate as an Adjuvant to Therapeutic Hypothermia for Infants With Hypoxic Ischemic Encephalopathy - WHO ICTRP (NCT01765218). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT01765218	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765218			
4151	University of Colorado, Denver (2017): 17-1047 - The Effect of Topiramate on Etonogestrel Concentrations in Contraceptive Implant Users - WHO ICTRP (NCT03335163). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03335163	NCT03335163	A1	A1
4152	Tabriz University of Medical Sciences (8-05): - Comparison of the effects of phenobarbital, topiramate and levotiracetam in the treatment of neonatal seizure - WHO ICTRP (IRCT20200115046137N1). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200115046137N1	IRCT20200115046137N1	A1	A1
4153	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
4154	University of Minnesota (2019): 1R01DK119456 PEDS-2019-26512 - SMART Use of Medication for the Treatment of Adolescent Severe Obesity - WHO ICTRP (NCT04007393). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007393	NCT04007393	A1	A1
4155	University of Minnesota (2020): PEDS-2020-28498 - Role of Pharmacotherapy in Counteracting Weight Regain in Adolescents With Severe Obesity - WHO ICTRP (NCT04298203). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04298203	NCT04298203	A1	A1
4156	Sathbhavana Brain Clinic (2020): ECCP - Management of Excessive Crying in Cerebral Palsy -A Placebo-controlled, Fixed-sequence, Crossover Clinical Trial. - WHO ICTRP (NCT04523935). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04523935	NCT04523935	A1	A1
4157	The Cleveland Clinic (2020): 20-648 - An ObEsity-centric Approach With and Without Anti-obesity Medications ComPared to the Usual-care ApprOach to Management of Patients With Obesity and Type 2 Diabetes in an Employer Setting: A Pragmatic Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT04531176). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531176	NCT04531176	A1	A1
4158	Supernus Pharmaceuticals, Inc. (2010): 538P108 CT/Drugs/347/10 NCT01114854 - A Conversion Study to Determine the Relative Bioavailability of TPM CR vs TPM IR in Subjects with Epilepsy - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001463). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	CTRI/2010/091/001463	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001463			
4159	Johnson and Johnson PRD (2012): CARISEPY3013/3014 NCT00744731 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Carisbamate as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, Followed by an - WHO ICTRP (CTRI/2012/02/002431). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/02/002431	CTRI/2012/02/002431	A2	A2
4160	Nazareth Hospital (2013): Nil - Effect of Pre-operative single dose Levetiracetam on Post Operative pain following Laparoscopic Cholecystectomy: a randomized, double blinded, placebo controlled study - WHO ICTRP (CTRI/2013/12/004255). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/12/004255	CTRI/2013/12/004255	A1	A1
4161	National Institute of Mental Health and Neurosciences (2014): NIL - Concurrent Anticonvulsants in Bitemporal ECT : Seizure and Clinical Effects - WHO ICTRP (CTRI/2014/07/004778). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/07/004778	CTRI/2014/07/004778	A1	A1
4162	Government Medical College Hospital GMCH (2016): NIL - Comparison of Baclofen and Topiramate in the treatment of alcohol dependence. - WHO ICTRP (CTRI/2016/01/006525). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/01/006525	CTRI/2016/01/006525	A1	A1
4163	Ratul Banerjee (2017): NIL - A prospective, randomised, comparative study of efficacy and safety among sodium valproate, topiramate and flunarizine plus propranolol combination in migraine prophylaxis in a tertiary care hospital in west bengal - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009074). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009074	CTRI/2017/07/009074	A1	A1
4164	Sanofi India Limited (2017): Nil Nil, Version 1.1, Dated 15-Dec-2016 - An observational study to describe the clinical impact (seizure freedom for 12 months) of clobazm (FrisiumÃ‚Â®) as an adjunct therapy in patients who are not adequately stabilized with their anticonvulsant monotherapy - ADD ON - WHO ICTRP (CTRI/2017/12/010906). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010906	CTRI/2017/12/010906	A2	A2
4165	Hassan Institute of Medical Sciences Hassan (2018): nil - Effect of low dose of oral pregabalin on succinylcholine induced fasciculations and myalgia-A prospective randomized ,double blind,placebo controlled study. - WHO ICTRP (CTRI/2018/04/013534). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	CTRI/2018/04/013534	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013534			
4166	MMIMSR Ambala (2018): NIL - Maternal and fetal outcome in pregnancies associated with hypertension; A prospective study in a rural tertiary care hospital of North India - WHO ICTRP (CTRI/2018/05/014057). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014057	CTRI/2018/05/014057	A1	A1
4167	Not applicable (2018): NIL - Comparison of Midazolam and Target control based propofol infusion in Refractory status epilepticus - WHO ICTRP (CTRI/2018/05/014094). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/014094	CTRI/2018/05/014094	A1	A1
4168	kasturba medical college manipal (2018): NIL - Study to determine the effect of oral pregabaline premedication on haemodynamic response to laryngoscopy and CO2 insufflation during laproscopic cholecystectomy - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014428). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014428	CTRI/2018/06/014428	A1	A1
4169	Department of anaesthesiology and critical care (2018): NIL - A comparative study to evaluate the analgesic effect of amitriptyline and pregabalin in acute phase of herpes zoster - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014475). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014475	CTRI/2018/06/014475	A1	A1
4170	not applicable (2018): not applicable - Comparison of modified low dose MgSO4 regime with standard pritchard regime in severe preeclampsia and eclampsia: A randomized control trial - WHO ICTRP (CTRI/2018/06/014649). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014649	CTRI/2018/06/014649	A1	A1
4171	Muhammed Shabeer P (2018): NIL - Role of vitamin E supplementation in treatment resistant epilepsy in children in the age group 1-12 years - WHO ICTRP (CTRI/2018/08/015275). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/08/015275	CTRI/2018/08/015275	A1	A1
4172	SGT University (2019): NIL - Comparison of anti-craving effect of Naltrexone, Topiramate, Baclofen in patients of alcohol dependence - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/019346). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019346	CTRI/2019/05/019346	A1	A1
4173	BLDE Deemed to be University (2020): NIL - A Prospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Levetiracetam in Comparison To Magnesium Sulphate in the Management of Severe Pre Ã¢?? Eclampsia and Imminent Eclampsia. - SELCOMSUPE - WHO ICTRP (CTRI/2020/02/023194). Stand des Eintrags: 07.09.2020.	CTRI/2020/02/023194	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023194			
4174	Department of Neonatology (2020): NIL - To study the efficacy of levetiracetam in comparison to phenobarbitone as a first line anticonvulsant for neonatal seizures in asphyxiated term babies. - WHO ICTRP (CTRI/2020/05/025416). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025416	CTRI/2020/05/025416	A1	A1
4175	McMaster University (2005): 04-080 - Topiramate Augmentation to a Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor (SSRI) in Treatment-Resistant Generalized Social Phobia: A Double-Blind Placebo -Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT00182455). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00182455	NCT00182455	A1	A1
4176	McMaster University (2005): 01-133 - A Study of Topiramate Augmentation in Serotonin Reuptake Inhibitor (SRI) -Refractory Obsessive Compulsive Disorder - WHO ICTRP (NCT00182520). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00182520	NCT00182520	A1	A1
4177	University of Pennsylvania (2015): 821035 R01AA023192 - A Randomized, Double-blind Placebo-Controlled Pharmacogenetic Study of Topiramate in European-American Heavy Drinkers - WHO ICTRP (NCT02371889). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02371889	NCT02371889	A1	A1
4178	Janey Pratt (2020): 1092951-100- KHAAX 54967 - Medications After Adolescent Bariatric Surgery Protocol for Inadequate Weight Loss Following Sleeve Gastrectomy in Adolescents and Young Adults: A Pilot Feasibility Study - WHO ICTRP (NCT04572217). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04572217	NCT04572217	A1	A1
4179	Imperial College London (2019): 1.1, 209265/Z/17/Z - Evaluating the combined use of NOn-invasive Ventilation alongside preventative anticonvulsant treatment In children presenting to hospital with CErebral_Malaria and convulsions: a phase I trial - WHO ICTRP (ISRCTN76942974). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76942974	ISRCTN76942974	A1	A1
4180	faculty of medicine menoufya university (2019): - Comparison between the Efficiency of Cinnarizine and Topiramate in the treatment of Vestibular Migraine - WHO ICTRP (PACTR201909600414183). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201909600414183	PACTR201909600414183	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4181	Department of Psychiatry (2-20): - Topiramateâ€™s effectiveness on weight reduction in overweight/obese persons with Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial - WHO ICTRP (SLCTR/2017/003). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2017/003	SLCTR/2017/003	A1	A1
4182	Epilepsiezentrum Kork (2016): 312/16 - Rate of Hyponatremia among Epilepsy Patients under Anticonvulsant Medication - WHO ICTRP (DRKS00010816). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010816	DRKS00010816	A1	A1
4183	UniversitÃ¤t Leipzig (2017): 074-12-05032012 - Demand-oriented optimization of patient safety in the drug administration in children and adolescents - BOPAK - WHO ICTRP (DRKS00013081). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013081	DRKS00013081	A1	A1
4184	Epilepsiezentrum Kork (2019): 337/19 - Is the anticonvulsant activity of levetiracetam dose-dependent? - WHO ICTRP (DRKS00018874). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00018874	DRKS00018874	A1	A1
4185	T.O. Chemicals (1979) Ltd. (2020): - A Bioequivalence Study of Two Formulations of 500-mg Levetiracetam Tablets in Healthy Thai Subjects under Fasting Conditions - WHO ICTRP (TCTR20200123001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200123001	TCTR20200123001	A1	A1
4186	none (2018): - Two New Therapies in the Cocaine-dependents, Comparison of Topiramate and Contingency Management, a Single-center - WHO ICTRP (TCTR20180926002). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180926002	TCTR20180926002	A1	A1
4187	none (2018): - Comparative study of prophylactic efficacy between conventional and new anticonvulsant in Thai cerebrovascular disease patient - WHO ICTRP (TCTR20180111004). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20180111004	TCTR20180111004	A1	A1
4188	Urmia university of medical sciences (2017): 92-01-32-1040 - Comparison of the effect of Topiramate versus Gabapentin on Neuropathic pain in patients with polyneuropathy - WHO ICTRP (TCTR20170615001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170615001	TCTR20170615001	A1	A1
4189	Siriraj Clinical Research Center (2017): - An Open-label, Single-dose, Two-treatment, Two-period, Two-sequence, Randomized, Crossover Bioequivalence Study of 100 mg	TCTR20170606001	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Topiramate Tablets between Test and Reference Product (TopamaxÃ‚Â® (100 mg)) in Healthy Thai Male Volunteers under Fasting Conditi - WHO ICTRP (TCTR20170606001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170606001			
4190	non (2017): - Alternative medications for the treatment of dually dependent on opiates and cocaine: a single-center placebo-controlled trial - WHO ICTRP (TCTR20170201001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20170201001	TCTR20170201001	A1	A1
4191	Universidade Federal do Tocantins - Palmas, TO, Brazil (2013): NÂº 015/2012 NÂº 05157812.7.0000.5519 - The Use of Topiramate in the Crack Addiction - WHO ICTRP (RBR-3vwfjs). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3vwfjs	RBR-3vwfjs	A1	A1
4192	Esfahan University of Medical Sciences (9-21): - The effect of Memantine on migraine pain severity,mental health and quality of life in patients with migraine - WHO ICTRP (IRCT20171230038142N21). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171230038142N21	IRCT20171230038142N21	A1	A1
4193	VA Office of Research and Development (2020): I01 CX001957 NURA-001-19F - Cognitive Behavioral Therapy (CBT-I) Augmentation of Topiramate in Promoting Abstinence in Alcohol Use Disorder (AUD). - WHO ICTRP (NCT04581603). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581603	NCT04581603	A1	A1
4194	Woman's (2015): AZ ESR-14-10725 RP15-008 - Comparison of Dapagliflozin (DAPA) and Once-weekly Exenatide (EQW), Co-administered or Alone, DAPA/ Glucophage (DAPA/MET ER) and Phentermine/Topiramate (PHEN/TPM) ER on Metabolic Profiles and Body Composition in Obese PCOS Women - WHO ICTRP (NCT02635386). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635386	NCT02635386	A1	A1
4195	TI pharma (2008): - The effect of short term Topiramate treatment on insulin secretion, glucose and lipid metabolism in obese women - WHO ICTRP (NTR1286). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1286	NTR1286	A1	A1
4196	Top Institute Pharma (2010): - Effects of randomized, double blind, multiple dose administration of olanzapine versus concurrent administration of olanzapine plus topiramate in healthy males. - WHO ICTRP (NTR2330). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2330	NTR2330	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4197	Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands. Brijder Verslavingszorg (The Hague: 1 study site), BoumanGGZ/Antes (Rotterdam: 1 study site), and GGD Amsterdam (Amsterdam: 2 study sites). (2010): - New pharmacotherapeutic treatment options for crack-cocaine dependent people in the Netherlands. - WHO ICTRP (NTR2576). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2576	NTR2576	A1	A1
4198	Birthe Pedersen (2005): SEEG 0001 - An explorative use open-label, multi-center, randomized trial studying the safety and efficacy of levetiracetam (500 mg/day to 3000 mg/day) and valproate (600 mg/day to 3000 mg/day) as monotherapy in newly diagnosed patients over the age of 65 years. - Scandinavian elderly study - WHO ICTRP (2004-004053-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004053-26-SE	2004-004053-26	A1	A1
4199	Eli Lilly and Company (2004): F1D-MC-HGKQ(b) - Olanzapine Versus Divalproex and Placebo in the Treatment of Mild to Moderate Mania Associated with Bipolar I disorder. - WHO ICTRP (2004-001482-17). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001482-17-LT	2004-001482-17	A1	A1
4200	N V Organon (2005): A7501009 Amendment 1 - A Phase 3, Placebo-Controlled, Double-Blinded Continuation Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Completing Trial A7501008 and Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode. - NA - WHO ICTRP (2005-001472-12). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001472-12-CZ	2005-001472-12	A1	A1
4201	GÃ¶teborg University (2006): HIV-IVIG - Immunological and virological effects of high dose intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment added to antiretroviral therapy against HIV - WHO ICTRP (2005-003422-26). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003422-26-SE	2005-003422-26	A2	A2
4202	TopoTarget Germany AG (2006): G2M-777 SYS 01/2004 - A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study to assess the safety and efficacy of a new oral formulation of 2-propyl pentanoic acid (2-PPA, PEAC minitablets) for the treatment of colorectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) - WHO ICTRP (2006-001886-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001886-40-DK	2006-001886-40	A1	A1
4203	AstraZeneca A/S (2005): D1449L00010 - Acutely Manic Patients Insufficiently Responding After 2 Weeks Continued Quetiapine Monotherapy: Continued Quetiapine Versus Sodium Valproate Add-on. - WHO ICTRP (2005-000211-	2005-000211-99	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	99). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000211-99-DK			
4204	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): CN138-134 - Efficacy of Aripiprazole in Combination with Valproate or Lithium in the Treatment of Mania in Patients with Bipolar I Disorder Partially Nonresponsive to Valproate or Lithium Monotherapy - WHO ICTRP (2004-000202-49). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000202-49-EE	2004-000202-49	A1	A1
4205	Neuro-Consil GmbH (2006): NC200601 - Comparison of efficacy and tolerability of rapid intravenous infusion of levetiracetam and sodium valproat. - Levetiracetam i.v. - WHO ICTRP (2006-000869-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000869-11-DE	2006-000869-11	A2	A2
4206	ROXRO PHARMA, Inc. (2007): ROX-2007-01 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability, and Analgesic Efficacy of Ketorolac Tromethamine Administered Intranasally for the Acute Treatment of Migraine - ROX-2007-01 - WHO ICTRP (2007-001431-58). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001431-58-DE	2007-001431-58	A1	A1
4207	UCB Pharma S.A. (2007): C87076 - A Phase IIIB, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNFa Fab'fragment, certolizumab pegol, administered concomitantly with stable-dose DMARDs in patients with moderate to low disease activity rheumatoid arthritis. - C87076 - WHO ICTRP (2007-000828-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000828-40-FR	2007-000828-40	A1	A1
4208	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2007): VALPAX - New therapeutic approaches in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a phase II trial of valproic acid and paclitaxel in solid tumours - ND - WHO ICTRP (2007-005090-65). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT	2007-005090-65	A1	A1
4209	TopoTarget A/S (2005): Baceca-030-BCC - A randomised, double-blinded parallel group study to compare efficacy and tolerability of topically applied Baceca and Tazarotene against placebo and Tazarotene in patients with basal cell carcinoma - N/A - WHO ICTRP (2005-001474-27). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001474-27-DK	2005-001474-27	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4210	AZIENDA OSPEDALIERA PISANA (2008): 2448/2007 - Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between escitalopram and drugs used for the treatment of bipolar disorders. - ND - WHO ICTRP (2008-000370-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000370-20-IT	2008-000370-20	A2	A2
4211	AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA "S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO" (2008): MUTAVA - New therapeutic approaches for anaplastic thyroid cancer: assessment of the benefit-risk profile of the combination valproic acid-paclitaxel. - ND - WHO ICTRP (2008-005221-11). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT	2008-005221-11	A1	A1
4212	TopoTarget A/S (2007): TT-AVUGANE-Acne-02 - A double-blind, randomised, parallel group, placebo-controlled dose finding Phase II study to compare the efficacy and safety of topically applied Avuganeâ„¢ of different concentrations in subjects with mild to moderate acne vulgaris - WHO ICTRP (2007-000418-35). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000418-35-DE	2007-000418-35	A1	A1
4213	CHRU de Lille (2008): 2008/0828 - ETUDE DE LA PHARMACOCINETIQUE DE Lâ€™ASSOCIATION PIPERACILLINE â€“ TAZOBACTAM EN UTILISATION INTRA-VEINEUSE CONTINUE CHEZ Lâ€™ENFANT NEUTROPENIQUE FEBRILE . - WHO ICTRP (2008-005131-15). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005131-15-FR	2008-005131-15	A8	A8
4214	Servicio de NeurologÃa. Hospital Universitari de Bellvitge. (2009): NEU-2009-01 - Estatus epilÃ©pticos refractarios: utilidad de la monitorizaciÃ³n de niveles plasmÃ¡ticos. - WHO ICTRP (2009-013796-22). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013796-22-ES	2009-013796-22	A8	A8
4215	Centre Hospitalier Universiatire de Lille (2009): 2008_36 - Etude de phase II Ã©valuant une chimiothÃ©rapie combinant doxorubicine, cyclophosphamide, vindÃ©sine et acide valproÃ¯que dans les cancers bronchiques Ã petites cellules rÃ©fractaires ou rÃ©cidivant aprÃ¨s une chimiothÃ©rapie comportant des dÃ©rivÃ©s du platine et de lâ€™Ã©toposide. - ELCWP1081 - WHO ICTRP (2009-015105-39). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015105-39-FR	2009-015105-39	A1	A1
4216	ZonMW (2010): 40-41200-98-9069 - PHASE I-II STUDY OF GEMCITABINE AND VALPROIC ACID PLUS VALGANCICLOVIR IN PATIENTS WITH ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA - WHO ICTRP (2010-022444-20). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff:	2010-022444-20	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022444-20-NL			
4217	Haukeland University Hospital (2011): 2010-023740-32 - Pharmacogenomics of Mood Stabilizer Response in Bipolar Disorder - Bergen_Lith_Bipol - WHO ICTRP (2010-023740-32). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023740-32-NO	2010-023740-32	A1	A1
4218	Breno Moreno de Gusmao (2011): SMD-Txago2010 - - no - WHO ICTRP (2011-001143-70). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001143-70-ES	2011-001143-70	A3	A3
4219	(2011): Allo-Relapse-2011 - TREATMENT OF RELAPSED ACUTE LEUKEMIA AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION: DISEASE STABILIZATION THROUGH CHEMOTHERAPY, IMMUNOMODULATORY TREATMENT AND IMMUNOTHERAPY - WHO ICTRP (2011-002689-19). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002689-19-NO	2011-002689-19	A1	A1
4220	Pfizer, S.A. (2005): A1281137 Amendment 1 - A Phase 3, randomized, 6-month, double blind trial in subjects with Bipolar I Disorder to evaluate the continued safety and maintenance of effect of Ziprasidone plus a mood stabilizer (vs placebo plus a mood stabilizer) following a minimum of 4 months of response to open-label treatment with both agents. - WHO ICTRP (2005-004167-27). Stand des Eintrags: 02.04.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004167-27-ES	2005-004167-27	A1	A1
4221	AstraZeneca FarmacÃ©utica Spain, S.A. (2008): D1443L00058 - Efectividad de quetiapina de liberaciÃ³n prolongada vs sertralina como terapia co-adyuvante al tratamiento eutimizante previo en la depresiÃ³n bipolar aguda: un estudio piloto - WHO ICTRP (2008-002649-22). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002649-22-ES	2008-002649-22	A1	A1
4222	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-406 - A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - COGZ - WHO ICTRP (2007-005313-19). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005313-19-HU	2007-005313-19	A3	A3
4223	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA (2008): FARM6TT8SP - Sodium Valproate in the treatment of medication overuse headache: a controlled randomized clinical trial. - SAMOHA - WHO ICTRP (2007-006773-92). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006773-92-IT	2007-006773-92	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4224	University of Utah (2009): CarniValI (Uni-Koeln-1107) - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - CARNI-VAL Type I - WHO ICTRP (2008-003915-11). Stand des Eintrags: 01.12.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003915-11-DE	2008-003915-11	A1	A1
4225	Vertex Pharmaceuticals Incorporated (2006): VX05-950-104EU - A Phase 2 Study of VX-950 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (PegasysÂ®), With and Without Ribavirin (CopegusÂ®) in Subjects with Hepatitis C - Phase 2 Study of VX-950, Pegasys, and Copegus in Hepatitis C - WHO ICTRP (2006-000828-14). Stand des Eintrags: 01.02.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000828-14-DE	2006-000828-14	A1	A1
4226	UCB S.A. Pharma Sector (2004): N01175 - A therapeutic confirmatory, open-label, multi-center, randomized 2 parallel groups, community-based trial studying the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral tablets 250-500 mg b.i.d.) compared to sodium valproate (1000 to 2000 mg/day oral ER tablets 300-500 mg b.i.d.) and carbamazepine (600 to 1600 mg/day oral CR tablets 200-400 mg b.i.d.) as monotherapy in subjects with newly diagnosed epilepsy. - KOMET - WHO ICTRP (2004-001339-41). Stand des Eintrags: 01.04.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001339-41-AT	2004-001339-41	A1	A1
4227	University of Ulm (2005): AMLSG 07-04 - RANDOMIZED PHASE II-STUDY ON VALPROIC ACID, ALL-TRANS RETINOIC ACID AND THEIR COMBINATION IN INDUCTION AND CONSOLIDATION THERAPY AS WELL AS PEGFILGRASTIM AFTER CONSOLIDATION THERAPY IN YOUNGER PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA - WHO ICTRP (2004-004321-95). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004321-95-AT	2004-004321-95	A1	A1
4228	UniversitÃ¤tsklinikum Ulm / University Clinical Center Ulm (2005): AMLSG 06-04 - RANDOMIZED PHASE III-STUDY ON VALPROIC ACID IN COMBINATION WITH ALL-TRANS RETINOIC ACID, STANDARD INDUCTION- AND CONSOLIDATION THERAPY IN OLDER PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA - WHO ICTRP (2004-004320-13). Stand des Eintrags: 02.04.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004320-13-AT	2004-004320-13	A1	A1
4229	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	2007-003834-40	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB			
4230	VÃ¤stra GÃ¶talandsregionen (2009): VPA-study - Effects of valproic acid on fibrinolysis in man - WHO ICTRP (2009-011723-31). Stand des Eintrags: 02.09.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011723-31-SE	2009-011723-31	A1	A1
4231	Institut Jules Bordet (2008): 01081 - A phase II study of doxorubicin, cyclophosphamide and vindesine with valproic acid in patients with refractory or relapsing small cell lung cancer after platinum derivatives and etoposide. - WHO ICTRP (2008-004278-41). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004278-41-BE	2008-004278-41	A1	A1
4232	Eli Lilly and Company (2011): I4L-MC-ABEC - A Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison - WHO ICTRP (2011-000828-15). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000828-15-CZ	2011-000828-15	A1	A1
4233	University Medical Centre Groningen (2012): LEVVPA - Double-blind randomized trial comparing efficacy, safety and tolerance between Levetiracetam monotherapy and Valproic acid monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy - LEVVPA - WHO ICTRP (2010-018284-42). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018284-42-NL	2010-018284-42	A1	A1
4234	Heinrich-Heine-UniversitÃ¤t (2006): AZAVATRA_V01 - Klinische Phase II-PrÃ¼fung zur Bestimmung von Wirksamkeit und VertrÃ¤glichkeit der Kombination von 5-Azacytidin und ValproinsÃ¤ure bei Personen mit MDS und anderen myeloischen Neoplasien, bei denen eine intensive Chemotherapie nicht mÃ¶glich ist - AZAVATRA - WHO ICTRP (2005-004454-27). Stand des Eintrags: 01.02.2014. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004454-27-DE	2005-004454-27	A1	A1
4235	Istituto Nazionale Tumori di Napoli - Fondazione "G. Pascale" (2014): V-CHANCE - Preclinical and clinical study of valproic acid plus cisplatin and cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck - Valproic acid â€“ Cisplatin and Cetuximab in Head And Neck CancEr - WHO ICTRP (2014-001523-69). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001523-69-IT	2014-001523-69	A1	A1
4236	Sahlgrenska universitetssjukhuset (2012): VAL-02 - Effect of valproic acid on fibrinolysis in humans with atherosclerosis - WHO ICTRP (2012-004950-27). Stand des Eintrags: 02.10.2014. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004950-27-SE	2012-004950-27	A1	A1
4237	University of Oxford (UK) (2005): 2004-001981-41 BALANCE 1 - - WHO ICTRP (ISRCTN55261332). Stand	ISRCTN55261332	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55261332			
4238	Australian and New Zealand Intensive Care Society (Australia) (2004): 293201; SUGAR NCT00175331; NICE NCT00220987 NCT00220987 - A multi-centre, open label randomised stratified controlled trial of the effects of blood glucose management on 90-day all-cause mortality in a heterogeneous population of intensive care unit (ICU) patients - WHO ICTRP (ISRCTN04968275). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN04968275	ISRCTN04968275	A1	A1
4239	Heinrich-Heine-University (Germany) (2007): AZAVATRA_V01 - - WHO ICTRP (ISRCTN92868457). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN92868457	ISRCTN92868457	A1	A1
4240	St Mary Hospital (Sint-Maria Ziekenhuis) (Belgium) (2009): RGZHSM 005 - The combination of metronomic taxanes and valproic acid and enoxaparin decreases tumour marker levels in taxane refractory tumour types: a single arm, single centre, non-randomised, phase II feasibility trial - WHO ICTRP (ISRCTN27587187). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN27587187	ISRCTN27587187	A5	A5
4241	University of Birmingham (UK) (2006): HM2009 - - WHO ICTRP (ISRCTN68418952). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN68418952	ISRCTN68418952	A1	A1
4242	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (1999): ACTG 191 - The Effects of Valproic Acid on Zidovudine Glucuronidation and Pharmacokinetics in HIV-Infected Patients. - WHO ICTRP (NCT00000629). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000629	NCT00000629	A2	A2
4243	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (1999): EORTC-16985 - Phase I and Pharmacokinetics Study to Determine the Safety of CHS 828 in Patients With a Solid Tumor on a Single Oral Dose Repeated Every 3 Weeks - WHO ICTRP (NCT00003979). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003979	NCT00003979	A1	A1
4244	National Center for Research Resources (NCRR) (2000): 199/11691 UCLA-9508342 - Phase II Randomized Study of Early Surgery Vs Multiple Sequential Antiepileptic Drug Therapy for Infantile Spasms Refractory to Standard Treatment - WHO ICTRP (NCT00004758). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004758	NCT00004758	A3	A3
4245	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2000): 199/12249 UW-19643 - Phase III Double Blind Trial of Valproate Sodium for Prophylaxis of Post	NCT00004817	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Traumatic Seizures - WHO ICTRP (NCT00004817). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004817			
4246	North Shore Long Island Jewish Health System (2002): DSIR 84-CTM R01 MH60845 R01MH060845 - Treatment and Outcome of Early Onset Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00048802). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00048802	NCT00048802	A1	A1
4247	Abbott (2003): M02-540 - An Inpatient Study of the Effectiveness and Safety of Depakote ER in the Treatment of Mania/Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00060905). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060905	NCT00060905	A1	A1
4248	Abbott (2003): M01-342 - A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Depakote ER for the Treatment of Bipolar Disorder in Children and Adolescents - WHO ICTRP (NCT00067262). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00067262	NCT00067262	A1	A1
4249	Abbott (2003): M02-552 - A Study of the Safety and Efficacy of Depakote Sprinkle Capsules in the Treatment of Partial Seizures in Children - WHO ICTRP (NCT00067431). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00067431	NCT00067431	A1	A1
4250	Abbott (2003): M02-551 - A Randomized, Double-Blind Study of Depakote Monotherapy, Olanzapine Monotherapy, and Combination Therapy of Depakote Plus Olanzapine in Stable Subjects During the Maintenance Phase of Bipolar Illness - WHO ICTRP (NCT00071253). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071253	NCT00071253	A1	A1
4251	Abbott (2003): M02-547 - A Study of the Safety and Efficacy of Depakote ER Plus an Atypical Antipsychotic Vs. an Atypical Antipsychotic Alone in the Treatment of Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT00073164). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00073164	NCT00073164	A1	A1
4252	AIDS Malignancy Clinical Trials Consortium (2004): AMC-038 CDR0000349348 U01CA070019 - A Pilot Trial Of Valproic Acid In Patients With Kaposi's Sarcoma - WHO ICTRP (NCT00075777). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00075777	NCT00075777	A1	A1
4253	National Cancer Institute (NCI) (2004): 0336 6236 CDR0000355412 NCI-2012-01447 NCI-6236 OSU-2003C0094 R21CA110496 U01CA076576 - A Phase I Study of Decitabine in Combination With Valproic Acid in Patients With Selected Hematologic Malignancies - WHO	NCT00079378	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (NCT00079378). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079378			
4254	AstraZeneca (2004): D1447C00127 - Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Phase 3 Comparison of the Efficacy & Safety of Quetiapine Fumarate to Placebo as Adjunct to Mood Stabilizers (Lithium or Divalproex) in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adult Patients (Abbreviated) - WHO ICTRP (NCT00081380). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00081380	NCT00081380	A1	A1
4255	National Cancer Institute (NCI) (2004): 6237 CDR0000367115 NCI-2012-01451 NCI-6237 OSU 0346 OSU-0346 OSU-2003C0087 U01CA076576 - A Phase I Study of Decitabine in Combination With Valproic Acid in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT00084981). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084981	NCT00084981	A1	A1
4256	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2004): 04-N-0243 040243 - Glycogen Synthetase Kinase 3 (GSK-3) Inhibition in Alzheimer's Disease - WHO ICTRP (NCT00088387). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088387	NCT00088387	A1	A1
4257	Eli Lilly and Company (2004): 7029 F1D-MC-HGKQ - Olanzapine Versus Divalproex and Placebo in the Treatment of Mild to Moderate Mania Associated With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT00094549). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094549	NCT00094549	A1	A1
4258	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2004): 05-N-0020 050020 - Stimulation of Tyrosine Kinase and ERK Signaling Pathways in Huntington's Disease - WHO ICTRP (NCT00095355). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00095355	NCT00095355	A1	A1
4259	Abbott (2005): M04-714 - An Open Label Study for Treatment of Partial Seizures in Children - WHO ICTRP (NCT00102713). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00102713	NCT00102713	A1	A1
4260	Children's Oncology Group (2005): ADVL0419 CDR0000417845 COG-ADVL0419 NCI-05-C-0235 NCI-P6631 - A Phase I Study of Valproic Acid in Children With Recurrent/Progressive Solid Tumors Including CNS Tumors - WHO ICTRP (NCT00107458). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107458	NCT00107458	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4261	AstraZeneca (2005): D1447C00126 - A Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Phase 3 Comparison of the Efficacy & Safety of Quetiapine Fumarate to Placebo When Used as Adjunct to Mood Stabilizers (Lithium or Valproate) in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adult Patients (Abbreviated) - WHO ICTRP (NCT00107731). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107731	NCT00107731	A1	A1
4262	National Cancer Institute (NCI) (2005): 0475 CDR0000426523 NCI-2012-01465 NCI-6997 OSU-0475 OSU-2004C0119 U01CA076576 - A Phase I Study of Decitabine in Combination With Valproic Acid in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma - WHO ICTRP (NCT00109824). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00109824	NCT00109824	A1	A1
4263	AstraZeneca (2005): D144AL00002 - A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Double-Blind, Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate (SEROQUELÂ®) Versus Placebo as Adjunct Therapy With Mood Stabilizers (Lithium or Divalproex) for the Treatment of Alcohol Dependence in Patients With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT00114686). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00114686	NCT00114686	A1	A1
4264	UMC Utrecht (2005): 04/182-0 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Sequential Clinical Trial of Sodium Valproate in ALS - WHO ICTRP (NCT00136110). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00136110	NCT00136110	A1	A1
4265	Chinese University of Hong Kong (2005): CRE-2004.399 - Hormone Profiles in Adults Treated With Valproate vs. Lamotrigine Monotherapy for Newly Diagnosed Epilepsy: A Prospective Randomised Study - WHO ICTRP (NCT00137709). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137709	NCT00137709	A1	A1
4266	AstraZeneca (2005): D1449L00010 - Phase IV Study to Investigate if Valproate Add-on Therapy is Superior to Quetiapine Monotherapy in Acutely Manic Patients - WHO ICTRP (NCT00139074). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00139074	NCT00139074	A2	A2
4267	Centre of Chinese Medicine, Georgia (2005): LPT-1000-SV-0201 - Randomised, Placebo Controlled, Double Blind, Parallel Group 3-Months Study of Sodium Valproate Efficacy in Asthma Therapy - WHO ICTRP (NCT00153270). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00153270	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00153270			
4268	University of Pittsburgh (2005): 010614 - Treatment of Geriatric Bipolar Mood Disorders: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00177567). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00177567	NCT00177567	A1	A1
4269	Massachusetts General Hospital (2005): 2003-P-001557 - Open-Label Study of Divalproex Sodium Extended Release for the Treatment of Mania in Children Ages 6-12 With Bipolar I, Bipolar II, and Bipolar Spectrum Disorder - WHO ICTRP (NCT00181727). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181727	NCT00181727	A1	A1
4270	Palo Alto Institute for Research and Education, Inc (2005): DSIR 83-ATSO R01 MH069801 R01MH069801 - Divalproex Extended Release and Placebo, Lithium, or Quetiapine for Mania - WHO ICTRP (NCT00183443). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183443	NCT00183443	A1	A1
4271	University Hospital Case Medical Center (2005): UHHS 08-03-07 - Double-blind, Placebo-Controlled Divalproex Sodium ER in Bipolar I or Bipolar II Depression - WHO ICTRP (NCT00194116). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00194116	NCT00194116	A1	A1
4272	Weill Medical College of Cornell University (2005): 1002-536 - Phase I Trial of ATRA-IV and Depakote in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT00195156). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195156	NCT00195156	A1	A1
4273	Abbott (2005): M02-488 - Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Center Study Designed to Evaluate the Safety and Efficacy of Prophylactic Depakote ER in the Treatment of Adolescent Migraine - WHO ICTRP (NCT00195741). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195741	NCT00195741	A1	A1
4274	Abbott (2005): M02-554 - The Safety of Divalproex Sodium Extended Release Tablets in Migraine Prophylaxis: An Open-Label Extension Study in Adolescents - WHO ICTRP (NCT00195754). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195754	NCT00195754	A1	A1
4275	Abbott (2005): M02-555 - An Open-Label Long-Term Study to Evaluate the Safety of Depakote Extended Release Tablets in the Treatment of Mania Associated With Bipolar Disorder in Children and Adolescents - WHO ICTRP (NCT00195767). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff:	NCT00195767	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195767			
4276	Abbott (2005): M03-647 - An Open-Label Study to Evaluate the Safety of Depakote ER in the Treatment of Mania Associated With Bipolar I Disorder in Children and Adolescents - WHO ICTRP (NCT00195780). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195780	NCT00195780	A1	A1
4277	Abbott (2005): M03-648 - Divalproex Sodium Extended-Release Tablets for Migraine Prophylaxis in Adolescents: An Open-Label, Long-Term Safety Study - WHO ICTRP (NCT00195806). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195806	NCT00195806	A1	A1
4278	Hearthstone Alzheimer Care (2005): NEIRB05032 - An Open-Label Prospective Study of Depakote for Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD): Use Alone and in Co-Prescription With Atypical Antipsychotic Medications - WHO ICTRP (NCT00197834). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00197834	NCT00197834	A1	A1
4279	Medical College of Wisconsin (2005): CHW 03/163, HRRC 539-03 - A Pilot Study Of Safety And Effectiveness For Depakote ER In Pediatric Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00199966). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00199966	NCT00199966	A1	A1
4280	Seattle Institute for Biomedical and Clinical Research (2005): R&D protocol #: RDIS 0009 - Placebo Controlled Trial of Depakote ER in Alcohol Dependent Patients With Mood and/or Anxiety Symptoms - WHO ICTRP (NCT00202514). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00202514	NCT00202514	A1	A1
4281	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2005): TREAC Dual Diagnosis Study - Divalproex ER vs. Risperidone for Bipolar Disorder With Comorbid Substance Use Disorder - WHO ICTRP (NCT00203528). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203528	NCT00203528	A1	A1
4282	Beth Israel Medical Center (2005): 100-03 - A Randomized Open-Label 6 Month Acute and Maintenance Trial of Lamotrigine vs. Standard of Care Sodium Valproate Monotherapy for Treatment of Mixed Mania. - WHO ICTRP (NCT00206778). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00206778	NCT00206778	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4283	Children's Research Institute (2005): CNMC IRB 3579 - Use of Sustained Release Antiepileptic Medication (DepakoteÂ® ER) for Pediatric Epilepsy in a Mental Retardation/Developmental Disorder Population - WHO ICTRP (NCT00207935). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00207935	NCT00207935	A1	A1
4284	Creighton University (2005): 03-13258 - Depakote ER Therapy for Mania Comorbid With Substance Abuse - WHO ICTRP (NCT00208195). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208195	NCT00208195	A1	A1
4285	Emory University (2005): 0673-2003 - Randomized Comparison of Monotherapy (Risperidone, Quetiapine, or Olanzapine) Versus Combination Therapy (Risperidone, Quetiapine, or Olanzapine + Divalproex)in the Management of Dementia With Agitation: A Pilot Comparison of Two Standard Therapies - WHO ICTRP (NCT00208819). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00208819	NCT00208819	A1	A1
4286	Joliet Center for Clinical Research (2005): JCCR-001 - An Exploratory Study Comparing Compliance, Tolerability, Efficacy and Adverse Events in Bipolar I and II Patients From Valproic Acid to Depakote ER - WHO ICTRP (NCT00211250). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00211250	NCT00211250	A1	A1
4287	National Institute of Mental Health (NIMH) (2005): DSIR CT-M R01 MH63632 - Pediatric Bipolar Collaborative Mood Stabilizer Trial - WHO ICTRP (NCT00221429). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221429	NCT00221429	A1	A1
4288	University Hospital, Bordeaux (2005): 2000-003 9236-01 - Efficacy of a Therapeutic Strategy in Peripheral Neuropathic Pain: Intravenous Sodium Valproate Followed by Oral Route Treatment Versus Placebo (Clinical and Neurophysiologic Evaluation) - WHO ICTRP (NCT00221637). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221637	NCT00221637	A1	A1
4289	University Hospital Case Medical Center (2005): 02T 183 - Combination Therapy in Dual Diagnosis Rapid Cycling Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00221975). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221975	NCT00221975	A1	A1
4290	University of Minnesota - Clinical and Translational Science Institute (2005): 0306M49703 M009946 - A Double-Blind and Placebo Controlled Assessment of Depakote ER in Borderline Personality Disorder - WHO ICTRP (NCT00222482). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00222482	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00222482			
4291	Stony Brook University (2005): DSIR CT-M1 K23 MH64975 K23MH064975 M01 RR10710 - Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Flexible Dose Divalproex Sodium Adjunctive to Stimulant Treatment for Aggressive Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - WHO ICTRP (NCT00228046). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00228046	NCT00228046	A1	A1
4292	Sanofi (2005): R_8740 - A Twelve-Week, Open, Randomized Trial Comparing Valproate to Lithium in Bipolar I Patients Suffering From a Manic Episode - WHO ICTRP (NCT00264173). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00264173	NCT00264173	A1	A1
4293	Sanofi (2005): EudraCT #: 2004-004687-76 L_9524 - STUDY OF THE TOLERANCE OF SODIUM DIVALPROATE (DEPAKOTE) IN ADOLESCENTS IN MANIC, MIXED OR HYPOMANIC EPISODES OF BIPOLAR DISORDER - WHO ICTRP (NCT00271258). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00271258	NCT00271258	A1	A1
4294	Lindner Center of HOPE (2006): 1-Miefert - "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Divalproex Extended Release Monotherapy in Ambulatory Bipolar Spectrum Disorder With Moderate-to- Severe Hypomania or Mild Mania" - WHO ICTRP (NCT00278772). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00278772	NCT00278772	A1	A1
4295	McGill University Health Center (2006): BMB#05-018 (CTN-205) - Use of Valproic Acid to Purge HIV From Resting CD4+ Memory Cells/ A Proof-of-Concept Study - WHO ICTRP (NCT00289952). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289952	NCT00289952	A1	A1
4296	North Shore Long Island Jewish Health System (2006): 05.02.045 - An Open-label, Prospective Trial to Determine the Effect(s) of Obesity on the Pharmacokinetic Parameters of Valproic Acid - WHO ICTRP (NCT00298857). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00298857	NCT00298857	A1	A1
4297	Vanderbilt University (2006): 051231 - Does The Addition Of Divalproex Sodium ER To An Atypical Antipsychotic Drug (APD) Improve Cognition And Psychopathology In Outpatients With Schizophrenia (SCH) Or Schizoaffective Disorder (SAD)? - WHO ICTRP (NCT00306475). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00306475	NCT00306475	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4298	Nathan Kline Institute for Psychiatric Research (2006): RIS-189 - Risperidone Alone Vs. Risperidone Plus Valproate in the Treatment of Patients With Schizophrenia and Hostility - WHO ICTRP (NCT00308360). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00308360	NCT00308360	A1	A1
4299	University of North Carolina, Chapel Hill (2006): 7R01AI45297-08 7R01AI64074-01A1 CID 0703 U01A125868 U01AI067854-02 - Inhibiting Histone Deacetylase: Toward Eradication of HIV - WHO ICTRP (NCT00312546). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00312546	NCT00312546	A1	A1
4300	Veterans Affairs Medical Center, Miami (2006): 7332.55b - Conversion From Multiple-Daily Dose Enteric-Coated Depakote to Once-Daily Depakote ER in Elderly Outpatients With Epilepsy or Behavioral Disturbances: - WHO ICTRP (NCT00312676). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00312676	NCT00312676	A3	A3
4301	Massachusetts General Hospital (2006): 2006-P-000671 - A Comparison Study of the Efficacy and Tolerability Between Depakote ER and Depakote in the Acute Treatment of Mania and Mixed Mania - WHO ICTRP (NCT00334347). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00334347	NCT00334347	A1	A1
4302	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2006): P050202 - Multi Centers, Open-trial Phase II Study Evaluating 5-azacytidine (VidazaÂ®) + Valproic Acid (Depakine Â®) Before Administration of Retinoic Acid (VesanoidÂ®) in Patients With Acute Myelogenous Leukemia and High Risk Myelodysplasia. - WHO ICTRP (NCT00339196). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00339196	NCT00339196	A1	A1
4303	University of Kansas (2006): 10399 - Overnight Versus Progressive Conversion of Multiple Daily Dose Enteric-Coated Divalproex to Once-Daily Divalproex Extended Release: Which Strategy is Better Tolerated by Patients With Intellectual Disabilities? - WHO ICTRP (NCT00347152). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00347152	NCT00347152	A3	A3
4304	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2006): MCC-13991 - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Karenitecin for Metastatic Malignant Melanoma - WHO ICTRP (NCT00358319). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358319	NCT00358319	A1	A1
4305	Nantes University Hospital (2006): 05/10-H - Randomized Placebo-controlled Trial of Valproic Acid in Patients With Progressive Supranuclear Palsy - WHO ICTRP	NCT00385710	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	(NCT00385710). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00385710			
4306	National Institute of CancerologÃa (2006): 005/012/ICI - A Phase II Clinical Study of Hydralazine and Valproic Acid in Combination With Neoadjuvant Cytotoxic Chemotherapy in Stage IIB and IIIA Breast Carcinoma - WHO ICTRP (NCT00395655). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00395655	NCT00395655	A1	A1
4307	University of California, San Diego (2006): Bipolar Mania - A Single-Blind, Randomized, Naturalistic Pilot Study, Comparison of Divalproex ER and Quetiapine for Adults With Acute Mania or Mixed Episodes - WHO ICTRP (NCT00397020). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00397020	NCT00397020	A1	A1
4308	Sanofi (2007): L_9387 - Protective Effect of Valproate on Brain Cells:A Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Study in Patients With Bipolar Disorder Diagnosis - WHO ICTRP (NCT00431522). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00431522	NCT00431522	A1	A1
4309	Hospital Militar del General Luis Felipe Brieba Aran (2007): HM-PN-001 - Efficacy of Pregabalin in Migraine Prevention - WHO ICTRP (NCT00447369). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00447369	NCT00447369	A1	A1
4310	M.D. Anderson Cancer Center (2007): 2007-0170 - A Multi-Arm Complete Phase 1 Trial of Valproic Acid-Based 2-Agent Oral Regimens for Patients With Advanced Solid Tumor - WHO ICTRP (NCT00495872). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00495872	NCT00495872	A1	A1
4311	M.D. Anderson Cancer Center (2007): 2004-0735 - Phase I Study of Low-Dose Hypomethylating Agent Azacitidine Combined With the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid in Patients With Advanced Cancers - WHO ICTRP (NCT00496444). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00496444	NCT00496444	A1	A1
4312	M.D. Anderson Cancer Center (2007): 2007-0370 - Valproate (Valproic Acid) and Etoposide for Patients With Progressive, Relapsed or Refractory Neuronal Tumors and Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT00513162). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00513162	NCT00513162	A1	A1
4313	University Hospital Pierre Zobda-Quitman (2007): PHRC-SO-2006-17 - Open Label Study of the Clinical and Laboratory Effects of Valproic Acid In HAM/TSP - WHO	NCT00519181	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (NCT00519181). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00519181			
4314	CancerCare Manitoba (2007): CCM-001 - HDAC Inhibitor Valproic Acid as an Effective Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia - WHO ICTRP (NCT00524667). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00524667	NCT00524667	A1	A1
4315	M.D. Anderson Cancer Center (2007): 2007-0030 - Phase I Trial of Sequential Azacitidine and Valproic Acid Plus Carboplatin in the Treatment of Patients With Platinum Resistant Epithelial Ovarian Cancer - WHO ICTRP (NCT00529022). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00529022	NCT00529022	A1	A1
4316	M.D. Anderson Cancer Center (2007): 2005-0676 - Phase I Study of Valproic Acid Given in Combination With Bevacizumab in Patients With Advanced Cancer to Determine Safety and Tolerability - WHO ICTRP (NCT00530907). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00530907	NCT00530907	A1	A1
4317	Korea Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd. (2007): 031-KOB-0701 - Multi-center, Single Arm, Open Phase IV Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-administration of Abilify With Depakote in the 6-week Treatment of Acute Mania in Patients With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00545142). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545142	NCT00545142	A1	A1
4318	Korea Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd. (2007): 031-KOB-0702 - Multi-center, Double-blind, Randomized, Comparative Phase 4 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-administration of Abilify and Depakote in 24-week Treatment of Mania in Patients With Bipolar Disorder Remitted After 6-week Treatment With Abilify and Depakote - WHO ICTRP (NCT00545675). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545675	NCT00545675	A1	A1
4319	New York State Psychiatric Institute (2007): #4973R DSIR 83-ATP R01MH059710 - Pharmacotherapy of High-Risk Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00563992). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00563992	NCT00563992	A1	A1
4320	University of South Florida (2007): AZ 1107 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Quetiapine SR and Divalproex Sodium ER on Anxiety in Bipolar Disorder With at Least Moderately Severe Current Anxiety and Lifetime Panic or Generalized Anxiety Disorder. - WHO ICTRP (NCT00579280). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00579280	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00579280			
4321	Abbott (2008): M02-461 - A 14 Day Randomized, Open-Label, Cross-Over, Single Center, Outpatient Study of Depakote Delayed-Release or Depakote Sprinkle vs. Divalproex Sodium Extended-Release in Child and Adolescent Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00646711). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00646711	NCT00646711	A3	A3
4322	Mylan Pharmaceuticals (2008): DIVA-0380 - Single-Dose Fasting In Vivo Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Extended-Release Tablets (500 mg; Mylan) to Depakote ERÂ® Tablets (500 mg; Abbott) in Healthy, Adult Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT00647712). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00647712	NCT00647712	A1	A1
4323	Mylan Pharmaceuticals (2008): DIVA-0381 - Single-Dose Food In Vivo Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Extended-Release Tablets (500 mg; Mylan) to Depakote ERÂ® Tablets (500 mg; Abbott) in Healthy, Adult Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT00648076). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00648076	NCT00648076	A1	A1
4324	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2008): VICC BMT 0828 VU-VICC-080426 VU-VICC-BMT-0828 - Positron Emission Tomography Study in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT00712556). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00712556	NCT00712556	A1	A1
4325	Akron Children's Hospital (2008): Valproic Acid-Albumin - Valproic Acid-associated Hypoalbuminemia in Medically Fragile Pediatric and Young Adult Patients in a Long Term Care Facility Part 1: Potential Mechanism for Decreased Albumin Synthesis - WHO ICTRP (NCT00723762). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00723762	NCT00723762	A1	A1
4326	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2008): D1443L00057 - An Open Label, Randomised, Valproate-Controlled Study to Evaluate the Efficiency and Safety of Quetiapine Fumarate in the Treatment of Acute Manic Patients With Bipolar Disorder. - WHO ICTRP (NCT00742638). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742638	NCT00742638	A1	A1
4327	European Lung Cancer Working Party (2008): 01081 - A Phase II Study of Doxorubicin, Cyclophosphamide and Vindesine With Valproic Acid in Patients With Refractory or Relapsing Small Cell Lung Cancer After Platinum Derivatives and Etoposide - WHO ICTRP (NCT00759824). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00759824	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759824			
4328	Joseph Blader (2008): DSIR 84-CTM R01 MH080050 - Adjunctive Treatment With Divalproex or Risperidone for Aggression Refractory to Stimulant Monotherapy Among Children With ADHD - WHO ICTRP (NCT00794625). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00794625	NCT00794625	A1	A1
4329	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (2008): IRCH-VAL-01 - Use of Valproic Acid in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - WHO ICTRP (NCT00810680). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00810680	NCT00810680	A1	A1
4330	Teva Pharmaceuticals USA (2009): R06-0442 - A Relative Bioavailability Study of 500 mg Divalproex Sodium Extended Release Tablets Under Non-Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00974012). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00974012	NCT00974012	A1	A1
4331	Teva Pharmaceuticals USA (2009): R06-0441 - A Relative Bioavailability Study of 500 mg Divalproex Sodium Extended Release Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00974441). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00974441	NCT00974441	A1	A1
4332	University of Sao Paulo (2009): 2898 - Efficacy and Tolerability of the Combination of LIthium and CArbamazepine Compared to Lithium and VALproic Acid in the Treatment of Young Bipolar Patients - WHO ICTRP (NCT00976794). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00976794	NCT00976794	A1	A1
4333	New Mexico Cancer Care Alliance (2009): INST 0901 - A Phase II Study of Imatinib and Valproic Acid in Patients With CML - WHO ICTRP (NCT01011998). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01011998	NCT01011998	A1	A1
4334	Auxilio Mutuo Cancer Center (2009): CCAM-HDACI CDR0000659192 - Epigenetic Therapy With Valproic Acid, an HDAC Inhibitor, in Refractory/Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin's Disease and CLL - WHO ICTRP (NCT01016990). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01016990	NCT01016990	A1	A1
4335	Janssen Korea, Ltd., Korea (2009): CR015856 TOP-KOR-31 - A Cross-sectional, Comparative, Multi-center Study to Investigate the Effect of Topiramate Monotherapy on Markers of Bone Mineral Metabolism and Bone Mineral Density in Premenopausal Women With Epilepsy - WHO	NCT01030094	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (NCT01030094). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01030094			
4336	University of Sao Paulo General Hospital (2009): 290/06 CAPES9030 - Evaluation of the Muscle Strength and Motor Ability in Children With Spinal Muscle Atrophy Type II and III Treated With Valproic Acid - WHO ICTRP (NCT01033331). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01033331	NCT01033331	A1	A1
4337	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): P-636/06 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Single-dose, Crossover, Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Coated Particles in Capsules, 125 mg With DepakoteÂ® Sprinkle 125 mg in Healthy Human Subjects Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01055938). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01055938	NCT01055938	A1	A1
4338	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): 637/06 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Single-dose, Crossover, Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Coated Particles in Capsules, 125 mg With DepakoteÂ® Sprinkle 125 mg in Healthy Human Subjects Under Fed Conditions. - WHO ICTRP (NCT01056627). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056627	NCT01056627	A1	A1
4339	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2010): CR015802 R076477BIM1003 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study Between Steady-State Valproic Acid and Single-Dose Paliperidone Extended-Release in Healthy Men - WHO ICTRP (NCT01060228). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060228	NCT01060228	A1	A1
4340	Chonbuk National University (2010): CUH_2009_VPA - Open-label, Two-period, One Sequence, Multiple Dose, Crossover Study, A Study to Investigate Pharmacokinetic Interactions in Combination Treatment of Valproic Acid and Ertapenem in Normal Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01073059). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01073059	NCT01073059	A1	A1
4341	Lawson, William B., M.D., PhD, DFAPA (2010): Abbottdepakote1 - Depakote Vs. Lithium in African Americans With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT01075126). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01075126	NCT01075126	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4342	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2010): CR017029 R076477BIM1004 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Paliperidone Extended-Release on the Steady-State Pharmacokinetics of Valproic Acid in Clinically Stable Subjects With Schizophrenia, Bipolar I Disorder or Schizoaffective Disorder - WHO ICTRP (NCT01094249). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01094249	NCT01094249	A1	A1
4343	Massachusetts General Hospital (2010): 2005P000379 - Developmental Delay in Children Exposed During Pregnancy to Either Lamotrigine, Sodium Valproate, or Carbamazepine - WHO ICTRP (NCT01097720). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01097720	NCT01097720	A1	A1
4344	Wolfson Medical Center (2010): 001 - Are Post Intracerebal Hemorrhage Prevented By Anti-Epileptic Treatment? - WHO ICTRP (NCT01115959). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01115959	NCT01115959	A1	A1
4345	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2010): 128HT09K - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Multi-factorial, Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of S-Amlodipine/Telmisartan Combined or Alone and Select Better Dose of CKD-828 in Patients With Essential Hypertension - WHO ICTRP (NCT01128322). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01128322	NCT01128322	A1	A1
4346	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): P-623/06-00 - An Open Label, Balanced, Randomized, 2-treatment, 2-period, 2-sequence, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study of Divalproex Sodium DR 500 mg Tablets and DepakoteÂ® DR 500 mg Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01132170). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132170	NCT01132170	A2	A2
4347	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): P-638/06 - An Open Label, Balanced, Randomized, Two-treatment, Single-dose, Crossover, Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Coated Particles in Capsules, 125 mg With DepakoteÂ® Sprinkle 125 mg in Healthy Human Subjects Under Fasting Conditions. - WHO ICTRP (NCT01132183). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132183	NCT01132183	A1	A1
4348	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): P-624/06-00 - An Open Label, Balanced, Randomized, 2-treatment, 2-period, 2-sequence, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study of Divalproex Sodium DR 500 mg Tablets and DepakoteÂ® DR 500 mg Under Fed Conditions. - WHO ICTRP (NCT01132196). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT01132196	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01132196			
4349	Healthpoint (2010): 828-101-09-016 - Evaluation of HP828-101 for Post Treatment Care Following a Chemical Peel or Laser Resurfacing - WHO ICTRP (NCT01135290). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01135290	NCT01135290	A1	A1
4350	Sun Yat-sen University (2010): VPA20100716 - Exploration of Genotype Based Personalized Prescription of Valproate Sodium in Anti-epileptic Treatment - WHO ICTRP (NCT01172626). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01172626	NCT01172626	A5	A5
4351	Mylan Pharmaceuticals (2009): DIVA-0772 - Single-Dose Fed Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Delayed-Release Tablets (500 mg; Mylan) and Depakote Tablets (500 mg; Abbott) in Healthy Adult Male And Female (Not of Childbearing Potential) Volunteers - WHO ICTRP (NCT01183676). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01183676	NCT01183676	A1	A1
4352	Mylan Pharmaceuticals (2009): DIVA-0771 - Single-Dose Fasting Bioequivalence Study of Divalproex Sodium Delayed-Release Tablets (500 mg; Mylan) and Depakote Tablets (500 mg; Abbott) in Healthy Adult Male And Female (Not of Childbearing Potential) Volunteers - WHO ICTRP (NCT01184391). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01184391	NCT01184391	A1	A1
4353	Soroka University Medical Center (2010): SOR507910CTIL - Valproic Acid in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Using Vinorelbine and Cisplatin for Inoperable Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT01203735). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203735	NCT01203735	A1	A1
4354	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2010): 130HPS10C - Open Label, Randomized, Single-dose, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Characteristics of Telmisatan 80mg and S-Amlodipine 2.5mg as a Fixed Dose Combination Tablet Compared With Combination Therapy in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01246193). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01246193	NCT01246193	A1	A1
4355	Healthpoint (2010): 011-101-09-041 - Comparison of HP011-101, HP828-101, and Standard Care in the Management of Stage I-II Pressure Ulcers in Patients With Spinal Cord Injury - WHO ICTRP (NCT01273428). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01273428	NCT01273428	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4356	Cliniques universitaires Saint-Luc- UniversitÃ© Catholique de Louvain (2011): VPA-CdA - Phase I-II Study of Low Dose CdA Combined With Valproic Acid (VPA) in Previously Treated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients - WHO ICTRP (NCT01295593). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295593	NCT01295593	A1	A1
4357	Paul Saenger (2011): PT075168 - A Double Blind Trial Of Divalproex Sodium For Affective Lability And Alcohol Use Following Traumatic Brain Injury - WHO ICTRP (NCT01326663). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326663	NCT01326663	A1	A1
4358	Soroka University Medical Center (2011): SOR513511CTIL - Valproic Acid in Combination With Concurrent Chemoradiotherapy Using Gemcitabine for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer - WHO ICTRP (NCT01333631). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01333631	NCT01333631	A1	A1
4359	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2011): 130HPS10G - Open Label, Randomized, Single-dose, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Characteristics of Telmisatan 40mg and S-Amlodipine 5mg as a Fixed Dose Combination Tablet Compared With Combination Therapy in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01340131). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01340131	NCT01340131	A1	A1
4360	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2011): 130HPS11K - Open Label, Randomized, Single-dose, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Characteristics of Telmisatan 80mg and S-Amlodipine 2.5mg as a Fixed Dose Combination Tablet Compared With Combination Therapy in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01352689). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352689	NCT01352689	A1	A1
4361	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2011): 130HPS11C - A Randomized, Open-label, Multiple Doses, Crossover Study to Evaluate a Pharmacokinetic Drug Interaction and Safety of Telmisartan Between Free Combination of Telmisartan and S-amlodipine and Telmisartan Monotherapy in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT01356017). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356017	NCT01356017	A1	A1
4362	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2011): 130HPS11D - A Randomized, Open-label, Multiple Doses, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetic Drug Interaction and Safety of S-amlodipine Between Free Combination of S-amlodipine and Telmisartan and S-amlodipine Monotherapy in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT01356043). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT01356043	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356043			
4363	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2011): 130HT11B - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed Dose Combination of Telmisartan and S-Amlodipine(CKD-828) Versus Telmisartan Monotherapy in Hypertensive Patients Inadequately Controlled by Telmisartan Monotherapy - WHO ICTRP (NCT01426100). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426100	NCT01426100	A2	A2
4364	Seoul National University Bundang Hospital (2011): Mg_orfil - Effects of Valproic Acid and Magnesium Sulphate on Rocuronium Requirement and Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Craniotomy for Cerebrovascular Surgery - WHO ICTRP (NCT01460563). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01460563	NCT01460563	A1	A1
4365	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2011): 130HT11A - Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed Dose Combination of S-Amlodipine and Telmisartan(CKD-828) vs. S-Amlodipine Monotherapy in Hypertensive Patients Inadequately Controlled by S-Amlodipine Monotherapy. - WHO ICTRP (NCT01501253). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01501253	NCT01501253	A1	A1
4366	Yonsei University (2012): 2011-0828-001 - An Open Label, Single Arm, Multicenter Phase II Study of BKM120 in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-based Therapy - WHO ICTRP (NCT01527877). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01527877	NCT01527877	A5	A5
4367	Seoul National University Hospital (2011): VPA_hair - The Efficacy and Safety of Topical Valproic Acid in Preventing Hair Loss - WHO ICTRP (NCT01548066). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01548066	NCT01548066	A1	A1
4368	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2004-0799 Phase I - Phase I Study of the Combination of 5-azacytidine With Valproic Acid and All-trans Retinoic Acid in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia - WHO ICTRP (NCT01575691). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575691	NCT01575691	A1	A1
4369	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2012): 10-VIN-122 - Open Label, Balanced, Randomized, Single-dose, Crossover Oral Bioequivalence Study of Divalproex Sodium ER Tablets 500 mg of Dr. Reddy's and Depakote ER 500 mg Tablets of Abbott Laboratories, in Healthy Subjects Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT01581775). Stand	NCT01581775	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581775			
4370	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2012): 10-vin-123 - Open Label, Balanced, Randomized, Single-dose, Crossover Oral Bioequivalence Study of Divalproex Sodium ER Tablets 500 mg of Dr. Reddy's and Depakote ER 500 mg Tablets of Abbott Laboratories, in Healthy Subjects Under Fed Conditions. - WHO ICTRP (NCT01581788). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581788	NCT01581788	A1	A1
4371	Hospital Universitari de Bellvitge (2012): NEU-2009-01 - Refractory Status Epilepticus: Plasmatic Levels Monitorization Utility - WHO ICTRP (NCT01586208). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586208	NCT01586208	A4	A4
4372	Bo-Hyun Yoon (2012): D1443L00059 - Efficacy of Quetiapine XR Versus Divalproex on Clinical Outcome Quality of Sleep and Quality of Life in Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT01587066). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587066	NCT01587066	A1	A1
4373	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2012): 130HT11P - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed Dose Combination of S-Amlodipine and Telmisartan(CKD-828) Versus S-Amlodipine Monotherapy in Patients With Stage 2 Hypertension - WHO ICTRP (NCT01634295). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634295	NCT01634295	A1	A1
4374	Centers for Disease Control and Prevention (2012): CDC-CGH-6318 - Treatment of Nodding Syndrome - A Randomized Blinded Placebo-Controlled Crossover Trial of Oral Pyridoxine and Conventional Anti-Epileptic Therapy, in Northern Uganda â€" 2012 - WHO ICTRP (NCT01730313). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730313	NCT01730313	A1	A1
4375	State University of New York - Upstate Medical University (2012): 256549 - Impact of Valproate on Angiogenesis and Histone Deacetylation in Bladder Cancer - WHO ICTRP (NCT01738815). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738815	NCT01738815	A1	A1
4376	Vince & Associates Clinical Research, Inc. (2013): RIHSC #13-019D - An Open Label, Randomized, Four-period, Two-sequence, Fully Replicated, Single-dose, Crossover Study of the Relative Bioavailability of Two Formulations of Extended-release Divalproex Sodium Tablets in Fed Patients With Stable Epilepsy. - WHO ICTRP (NCT01898676). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT01898676	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898676			
4377	Ankara University (2013): 38-828 - Factors Affecting Anesthesia Preferences of Gravid Women Who Are to Deliver by Caesarean Section - WHO ICTRP (NCT02026284). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02026284	NCT02026284	A1	A1
4378	University College London (2014): 13/0656 - A randomised controlled trial of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children under the age of two years - Ketogenic diet treatment of epilepsy in infants - WHO ICTRP (2013-002195-40). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002195-40-GB	2013-002195-40	A1	A1
4379	Heinrich-Heine University, Duesseldorf (2009): Valena-Study - Phase II Study for the Determination of Efficacy and Tolerability of the Combination of Valproic Acid and Lenalidomide in the Treatment of Patients With Myelodysplastic Syndrome With Favorable Risk Profile - WHO ICTRP (NCT00977132). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977132	NCT00977132	A1	A1
4380	University Hospital, Bordeaux (2012): CHUBX 2011/20 - Rubinstein-Taybi Syndrome: Functional Imaging and Therapeutic Trial - WHO ICTRP (NCT01619644). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619644	NCT01619644	A1	A1
4381	G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL ADULTO (2006): GIMEMA MDS 0205 - An open label, phase II, non randomized, clinical trial of chemotherapy treatment with 5-Azacytidine plus valproic acid and eventually atra for patients diagnosed with Intermediate II and high risk Myelodysplastic syndrome MDS - GIMEMA Protocol MDS 0205 - WHO ICTRP (2005-004811-31). Stand des Eintrags: 03.03.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004811-31-IT	2005-004811-31	A1	A1
4382	The University of Texas, Galveston (2005): 03-048 FRS 467640 - An Open Label Pilot Study Evaluating Safety and Efficacy of Divalproex Sodium (Depakote ER) in Patients With Bipolar I or II Depression and Alcohol Abuse or Dependence. - WHO ICTRP (NCT00204503). Stand des Eintrags: 01.04.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00204503	NCT00204503	A1	A1
4383	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2014): 130HPS14006 - To Compare the Pharmacokinetics and Safety of CKD-828 80/5mg to Coadministration of Telmisartan 80mg and S-amlodipine 5mg in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02250833). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT02250833	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250833			
4384	Merck Sharp & Dohme Corp. (2005): A7501008 P05844 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode - WHO ICTRP (NCT00145470). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00145470	NCT00145470	A1	A1
4385	Miller Children's & Women's Hospital Long Beach (2015): 001 - Metronomic Therapy for Pediatric Patients With Solid Tumors at High Risk of Recurrence: A Multi-Institutional Study - WHO ICTRP (NCT02446431). Stand des Eintrags: 02.05.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446431	NCT02446431	A1	A1
4386	Columbia University (2009): AAAD4523 - A Pilot Study of Adjuvant Valproate for Patients With High Grade Sarcomas - WHO ICTRP (NCT01010958). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010958	NCT01010958	A1	A1
4387	Medical University of South Carolina (2013): IRG-97-219-14 VA2013 - Valproic Acid for Children With Recurrent and Progressive Brain Tumors - WHO ICTRP (NCT01861990). Stand des Eintrags: 01.06.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861990	NCT01861990	A1	A1
4388	Mayo Clinic (2005): IRB 00-12-071-11A - An Evaluation of Divalproex vs. Olanzapine for Alcohol Abuse Relapse Prevention in Patients With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00221481). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221481	NCT00221481	A1	A1
4389	University of Cincinnati (2006): 06-08-25-06 - An Open Label, Randomized, Flexible Dose, 6-week Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Divalproex ER vs Quetiapine in the Treatment of Behavioral Symptoms in the Elderly With Moderate to Severe Alzheimer's Dementia - WHO ICTRP (NCT00375557). Stand des Eintrags: 08.06.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00375557	NCT00375557	A1	A1
4390	University of Bergen (2005): REK-Vestnr21503 - Differentiation Induction Therapy for Acute Myelogenous Leukemia - WHO ICTRP (NCT00175812). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00175812	NCT00175812	A1	A1
4391	University of Bergen (2009): Rek VEST 231-06 - Treatment of Acute Myelogenous Leukemia With the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Cid in Combination With All-trans Retinoic Acid (ATRA) and Low Dose	NCT00995332	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Cytarabine - WHO ICTRP (NCT00995332). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00995332			
4392	University of Bergen (2011): Allo-Relapse-2011 - Treatment of Relapsed Acute Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Disease Stabilization Through Chemotherapy, Immunomodulatory Treatment and Immunotherapy - WHO ICTRP (NCT01369368). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369368	NCT01369368	A1	A1
4393	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2015): 130BE15002 - A Phase I Clinical Trial to Compare the Pharmacokinetics and Safety of CKD-828(Telmisartan 80mg/S-amlodipine 5mg Combination Tablet) to Coadministration of Telmisartan 80mg and S-amlodipine 5mg in Healthy Male Volunteers - WHO ICTRP (NCT02358824). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02358824	NCT02358824	A1	A1
4394	Adocia (2014): BC3-CT010 - A double-blinded, randomised, three-period crossover euglycaemic clamp trial investigating the pharmacokinetics, glucodynamics and safety of BC222 human insulin, human insulin (HuminsulinÂ® Normal) and insulin lispro (HumalogÂ®) in subjects with type 1 diabetes - WHO ICTRP (2014-001432-11). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001432-11-DE	2014-001432-11	A1	A1
4395	VA Office of Research and Development (2005): MHBS-026-01 - Divalproex Sodium in the Treatment of PTSD: A Placebo-Controlled Study - WHO ICTRP (NCT00108576). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108576	NCT00108576	A1	A1
4396	University of Sao Paulo (2008): 278 - Study Of Valproic Acid To Treat TSP/HAM Patients In Sao Paulo, Brazil - WHO ICTRP (NCT00681980). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00681980	NCT00681980	A1	A1
4397	Sahlgrenska Akademien Wallenberglaboratoriet (2015): VPA-03 - Valproic acid regulation of plasma PAI-1 - WHO ICTRP (2015-001092-49). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001092-49-SE	2015-001092-49	A1	A1
4398	New Mexico Cancer Care Alliance (2009): INST 0712C NCI-2011-02651 - A Phase 1 Protocol of Hydralazine and Valproic Acid in Advanced Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT00996060). Stand des Eintrags: 02.01.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996060	NCT00996060	A1	A1
4399	Centers for Disease Control and Prevention (2005): 200-94-0828 200-98-0110 200-98-0111 CDC-NCBDDD-2524 -	NCT00164697	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Legacy for Children, The CDC Parenting Research Projects - WHO ICTRP (NCT00164697). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00164697			
4400	Instituto do Cancer do Estado de SÃ£o Paulo (2012): 327/11 - Efficacy Evaluation of the Combination of Valproic Acid and Standard Platinum-based Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - WHO ICTRP (NCT01695122). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695122	NCT01695122	A1	A1
4401	New York University School of Medicine (2013): S12-00828 - Therapeutic Hypothermia for Severe Acute Pancreatitis: A Clinical Model for "Suspended Inflammation" - WHO ICTRP (NCT01794858). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01794858	NCT01794858	A1	A1
4402	M.D. Anderson Cancer Center (2007): 2006-0828 - Health and Cancer Issues in the South Asian Community - WHO ICTRP (NCT00479830). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00479830	NCT00479830	A1	A1
4403	Seoul National University Hospital (2011): SNUH_OT_VPA - Efficacy and Safety of Oral Valproic Acid for Retinitis Pigmentosa - WHO ICTRP (NCT01399515). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01399515	NCT01399515	A1	A1
4404	Dr. Daniel Taylor (2012): PT090525 W81XWH-10-1-0828 - Comparing Internet and In-Person Brief Cognitive Behavioral Therapy of Insomnia - WHO ICTRP (NCT01549899). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549899	NCT01549899	A1	A1
4405	Chang Gung Memorial Hospital (2016): 104-4750A - Phase I Study of Cytolytic Viral Activation Therapy (CVAT) for Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02761291). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761291	NCT02761291	A1	A1
4406	University of Utah (2009): HCI36488 - Molecular Signature of Valproic Acid in Breast Cancer With Functional Imaging Assessment - a Pilot - WHO ICTRP (NCT01007695). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01007695	NCT01007695	A1	A1
4407	Takeda (2016): TAK-828-1001 U1111-1177-8044 - A Randomized, Double-Blind (Sponsor-Open), Placebo-Controlled, Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Single	NCT02706834	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Doses of TAK-828 in Healthy Non-Japanese and Japanese Subjects - WHO ICTRP (NCT02706834). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706834			
4408	Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2016): RJH-aGVHD-2016 - Phase II Study of Valproic Acid With Methylprenisonlone for the Treatment of Grade II-IV Acute GVHD in Patients After Allogeneic Stem Cell Transplantation - WHO ICTRP (NCT02848105). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848105	NCT02848105	A1	A1
4409	UMC Utrecht (2015): 52642 - Titlle: Subcutaneous immunoglobulins with rHuPH20 in multifocal motor neuropathy (MMN) - WHO ICTRP (2015-000828-28). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000828-28-NL	2015-000828-28	A1	A1
4410	Yale University (2014): 1404013775 - Divalproex Sodium in the Treatment of the Cutaneous Manifestations of Scleroderma - WHO ICTRP (NCT02166229). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166229	NCT02166229	A1	A1
4411	Federal University of Rio Grande do Sul (2016): 09-013 - Assessment of Cost- Effectiveness Interventions and the Quality of Life in Patients With Mood Disorders Through Resources Available in Brazilian Public Health - WHO ICTRP (NCT02870283). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02870283	NCT02870283	A1	A1
4412	University of Utah (2006): 11893 - In Vivo Study of Safety, Tolerability and Dosing Effect on SMN mRNA and Protein Levels of Valproic Acid in Patients With Spinal Muscular Atrophy - WHO ICTRP (NCT00374075). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00374075	NCT00374075	A1	A1
4413	University Hospital Freiburg (2009): 00332/AMLSG14-09 - Prospective Randomized Multicenter Phase II Trial of Low-dose Decitabine (DAC) Administered Alone or in Combination With the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid (VPA) and All-trans Retinoic Acid (ATRA) in Patients > 60 Years With Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Induction Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT00867672). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867672	NCT00867672	A1	A1
4414	Banaras Hindu University (2016): ECR/526/Inst/UP/2014 - Levetiracetam Versus Sodium Valproate in Children With Refractory Generalized Convulsive Status Epilepticus : An Open Randomized Study - WHO ICTRP (NCT02920060). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02920060	NCT02920060	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4415	Boston Childrenâ€™s Hospital (2014): P00005744 - Treatment of Children With Autism Spectrum Disorders and Epileptiform EEG With Divalproex Sodium - WHO ICTRP (NCT02094651). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094651	NCT02094651	A1	A1
4416	University of Oxford (UK) (2008): MRC ref: 81651; OCTUMI-02:CEQUEL - Comparative Evaluation of QUEtiapine-Lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in people with bipolar depression - WHO ICTRP (ISRCTN17054996). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17054996	ISRCTN17054996	A1	A1
4417	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CN138-189 - Efficacy of Aripiprazole in Combination with Lithium or Valproate in the Long Term Treatment of Mania in Patients with Bipolar I Disorder Partially Nonresponsive to Lithium or Valproate Monotherapy - WHO ICTRP (2005-001233-16). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001233-16-CZ	2005-001233-16	A1	A1
4418	University of Utah (2007): 2006H0249 - Prospective Controlled Trial of Valproic Acid in Ambulant Adults With Spinal Muscular Atrophy (VALIANTSMA) Study - WHO ICTRP (NCT00481013). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00481013	NCT00481013	A1	A1
4419	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2010): CDR0000665319 LCCC 0901 P30CA016086 - A Multi-center Phase I Trial of Temsirolimus in Combination With Valproic Acid in Children and Adolescents With Multiply Relapsed Pediatric Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01204450). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01204450	NCT01204450	A1	A1
4420	Dr. Hasan Alam (2013): VPA-C-002 - A Phase 1, Single Ascending Dose, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Valproic Acid in Healthy Volunteers (Part 1) or Trauma Patients(Part 2) - WHO ICTRP (NCT01951560). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951560	NCT01951560	A1	A1
4421	National Cancer Institute (2006): 18031977 - The histone deacetylase inhibitor (HDAC) valproic acid as second line treatment for hormone refractory metastatic prostate cancer. A phase II. study. - HDAC-VA - WHO ICTRP (2006-003554-15). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003554-15-SK	2006-003554-15	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4422	Sunovion, Inc. (2010): D1050292 - A RANDOMIZED, 6-WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, FLEXIBLE-DOSE, PARALLEL-GROUP STUDY OF LURASIDONE ADJUNCTIVE TO LITHIUM OR DIVALPROEX FOR THE TREATMENT OF BIPOLAR I DEPRESSION IN SUBJECTS DEMONSTRATING NON-RESPONSE TO TREATMENT WITH LITHIUM OR DIVALPROEX ALONE - Prevail 3 - WHO ICTRP (2010-019778-34). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019778-34-SK	2010-019778-34	A1	A1
4423	Huahan Hospital, Fudan University (1-01): - Personalized Prophylactic Antiepileptic Treatment by Valproate in Patients with Moderate or Severe Traumatic Brain Injury - WHO ICTRP (ChiCTR-OPC-16007687). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16007687	ChiCTR-OPC-16007687	A1	A1
4424	Central South University (2-17): - The drug interaction between Valproic acid and meropenem - WHO ICTRP (ChiCTR-IRR-15007614). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IRR-15007614	ChiCTR-IRR-15007614	A1	A1
4425	Navy general hospital (8-23): - Tou tong ning capsule verse sodium valproate in vestibular migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, cross-over study - WHO ICTRP (ChiCTR-IPR-15007404). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15007404	ChiCTR-IPR-15007404	A1	A1
4426	Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Suzhou University (3-11): - Clinical research of chemotherapy consisted of temozolomide with concomitant sodium valproate and nicardipine for Glioma - WHO ICTRP (ChiCTR-IPR-15006066). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006066	ChiCTR-IPR-15006066	A1	A1
4427	Xiangya Hospital, Central South University (7-30): - Correlation study of valproic acid metabolism and UGT, CYP gene polymorphism - WHO ICTRP (ChiCTR-RCH-14005080). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-RCH-14005080	ChiCTR-RCH-14005080	A1	A1
4428	First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University (2-04): - The efficacy and safety of Paliperidone Extended-Release Tablets combined with sodium valproate in Bipolar disorder manic episod - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-14004452). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004452	ChiCTR-TRC-14004452	A1	A1
4429	Huashan Hospital, Fudan University (2-13): - A prospective randomized controlled clinical trial on sodium valproate in the prophylactic treatment of perioperative epilepsy of	ChiCTR-TRC-12001977	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	elective neurosurgery - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-12001977). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12001977			
4430	West China Hospital, Sichuan University (4-05): - A randomised, blinded, placebo-controlled trial of shor-term sodium valproate prophylaxis in patients with acute spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage - WHO ICTRP (ChiCTR-PRC-11001294). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-PRC-11001294	ChiCTR-PRC-11001294	A1	A1
4431	Guangzhou Scientific and Technological Bureau, Guangzhou Board of Health (1-23): - The study on clinical and biological characters of bipolar depression and the treatment scheme optimizing - WHO ICTRP (ChiCTR-TNRC-10001112). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TNRC-10001112	ChiCTR-TNRC-10001112	A1	A1
4432	Xiangya Hospital (1-06): - Randomized, double-blind, placebo-controlled, continuous 12-week oral administration of different doses of sodium valproate in treatment for SCA3/MJD patients and evaluation of safety and effectivenes - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-10000754). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10000754	ChiCTR-TRC-10000754	A1	A1
4433	Xuanwu Hospital of the Capital Medical University (1-01): - Sodium valproate versus diazepam in generalized convulsive status epilepticus in adults: a prospective randomized controlled trial - WHO ICTRP (ChiCTR-TRC-09000577). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-09000577	ChiCTR-TRC-09000577	A1	A1
4434	Qianfoshan Hospital of Shandong province (4-30): - The Efficacy of Venlafaxine, Flunarizine and Valproic acid in the Prophylaxis of Vestibular Migraine - WHO ICTRP (ChiCTR-OPC-17011266). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-17011266	ChiCTR-OPC-17011266	A1	A1
4435	TopoTarget A/S (2007): TT-AVUGANE-Acne-02 - A double-blind, randomised, parallel group, placebo-controlled dose finding Phase II study to compare the efficacy and safety of topically applied Avuganeâ„¢ of different concentrations in subjects with mild to moderate acne vulgaris - WHO ICTRP (2007-000418-35). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000418-35-DK	2007-000418-35	A1	A1
4436	Cliniques universitaires Saint Luc (2010): VPA-CdA - Phase I-II study of low dose CdA combined with valproic acid (VPA) in previously treated B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. - VPA-CdA in CLL - WHO ICTRP (2010-019983-35). Stand des Eintrags: 02.08.2017.	2010-019983-35	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019983-35-BE			
4437	GlaxoSmithKline K.K. (2017): 200776 - Valproate dose reduction and its clinical evaluation by introducing lamotrigine in Japanese women with epilepsy â€“ single arm, multicenter, and open-label study - JPN, 430C78, PH4, Epi pts, 8-18 wks DE, VPA reduction by LTG addition - WHO ICTRP (2017-001515-36-Outside-EU/). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001515-36-Outside-EU/EEA	2017-001515-36-Outside-EU/	A1	A1
4438	Centre Leon Berard (2013): ET13-002 - SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma - SIOP Ependymoma II - WHO ICTRP (2013-002766-39). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002766-39-SE	2013-002766-39	A1	A1
4439	Universitair Ziekenhuis Brussel Vrije Universiteit Brussel (2016): UZB_20160728 - A Prospective Interventional Pilot Study on the Use of Valproic Acid for Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome - VAIN study - WHO ICTRP (2016-003198-17). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003198-17-BE	2016-003198-17	A1	A1
4440	John Vissing (2014): 2014-650 - A phase 2a study to explore treatment with Sodium Valproate in adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV) - Valproate treatment in McArdle disease - WHO ICTRP (2014-001637-88). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001637-88-DK	2014-001637-88	A1	A1
4441	Washington University School of Medicine (2003): U01MH064846 U01MH064846-06 U01MH064850 U01MH064868 U01MH064869 U01MH064887 U01MH064911 - Treatment of Early Age Mania (TEAM) Study - WHO ICTRP (NCT00057681). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00057681	NCT00057681	A1	A1
4442	University Hospitals Cleveland Medical Center (2003): DSIR AT-SO R21MH062650 - Combination Therapy in Bipolar Rapid Cycling - WHO ICTRP (NCT00063362). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00063362	NCT00063362	A1	A1
4443	Merck Sharp & Dohme Corp. (2005): A7501009 P05786 - A Phase 3, Placebo-Controlled, Double-Blinded Continuation Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Completing a 12-week Lead-in Trial and Continuing Lithium or Valproic Acid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode - WHO ICTRP (NCT00145509). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00145509	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00145509			
4444	University of Illinois at Chicago (2005): RIS-BIP-407 - Controlled Trial of Risperidone and Divalproex Sodium With MRI Assessment of Affected Circuitry in Pre and Post Treatment in Pediatric Bipolar - WHO ICTRP (NCT00176202). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00176202	NCT00176202	A1	A1
4445	Thomas Jefferson University (2005): SDS/DEP/01 - An Open-label Pilot Study to Collect/Evaluate Data on the Use of Consecutive Daily Intravenous Doses of Depacon in Combination With Daily Dose of Depakote ER During a Cluster Headache Cycle. - WHO ICTRP (NCT00203242). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203242	NCT00203242	A2	A2
4446	University of Utah (2005): 13698 - Multi-center Phase II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA CARNI-VAL Trial) - WHO ICTRP (NCT00227266). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00227266	NCT00227266	A1	A1
4447	Pennington Biomedical Research Center (2006): PBRC 25031 - Phase IV Study of the Effects of Divalproex Sodium on Food Intake and Energy Expenditure. - WHO ICTRP (NCT00287053). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00287053	NCT00287053	A1	A1
4448	National Cancer Institute (NCI) (2006): 06-C-0112 060112 - A Phase II Clinical Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid in Combination With Temodar and Radiation Therapy in Patients With High Grade Gliomas: Multi-Institutional Trial - WHO ICTRP (NCT00302159). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00302159	NCT00302159	A1	A1
4449	Pfizer (2006): A1281143 - A Three-Week, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Add-On Oral Ziprasidone in Subjects With Acute Mania Treated With Lithium or Divalproex - WHO ICTRP (NCT00312494). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00312494	NCT00312494	A1	A1
4450	Virginia Commonwealth University (2006): VCUHM10204 - Tolerability and Efficacy of Depakote-ER in the Elderly - WHO ICTRP (NCT00318929). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00318929	NCT00318929	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4451	M.D. Anderson Cancer Center (2006): 2004-0799 - Phase II Study of the Combination of 5-azacytidine With Valproic Acid and All-trans Retinoic Acid in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia - WHO ICTRP (NCT00326170). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00326170	NCT00326170	A1	A1
4452	M.D. Anderson Cancer Center (2006): 2005-0177 - A Randomized Phase II Study of the Combination of 5-Azacytidine With Valproic Acid (VPA) Versus Low-Dose Ara-C in Patients With AML/MDS Not Eligible for Other Studies - WHO ICTRP (NCT00382590). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00382590	NCT00382590	A1	A1
4453	Eli Lilly and Company (2006): 10825 F1D-US-HGMO - A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Divalproex and Olanzapine in Bipolar I Disorder, Mixed Episode - WHO ICTRP (NCT00402324). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00402324	NCT00402324	A1	A1
4454	M.D. Anderson Cancer Center (2006): 2006-0686 NCI-2012-01396 - Phase II Randomized Study of Low-Dose Decitabine (5-AZA-2'-Deoxycytidine) With or Without Valproic Acid in Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myelogenous Leukemia -"SPORE" - WHO ICTRP (NCT00414310). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00414310	NCT00414310	A1	A1
4455	University of California, San Francisco (2007): Valproic Acid - A Phase II Trial of Valproic Acid (Depakote ER Â®) in Patients With Advanced Thyroid Cancers of Follicular Origin, Who Are Thyroglobulin Positive/RAI Unresponsive - WHO ICTRP (NCT00525135). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525135	NCT00525135	A1	A1
4456	Koneti Rao (2008): 08-I-0053 080053 - Pilot (Phase I-II) Study of Valproic Acid (Depakote) for the Treatment of the Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) - WHO ICTRP (NCT00605657). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00605657	NCT00605657	A1	A1
4457	University of North Carolina, Chapel Hill (2008): 10493 P30AI050410 R01AI064074 U01AI067854 - 10493 - MK-0518 Intensification and HDAC Inhibition in Depletion of Resting CD4+ T Cell HIV Infection - WHO ICTRP (NCT00614458). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00614458	NCT00614458	A1	A1
4458	University of Utah (2008): 25409 IND 79276 - Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants With Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I) - WHO	NCT00661453	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	ICTRP (NCT00661453). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00661453			
4459	Healthpoint (2008): 828-101-09-010 - Evaluation of the Cumulative Irritation Potential of 828 Ointment in a Population of Normal Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT00767455). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00767455	NCT00767455	A1	A1
4460	Healthpoint (2008): 828-101-09-011 - Evaluation of the Contact Sensitization Potential of 828 Ointment in Normal Healthy Adults - WHO ICTRP (NCT00767676). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00767676	NCT00767676	A1	A1
4461	Duke University (2008): Pro00007867 - Bipolar Disorder in Late Life (Evaluation of MRI Hyperintensities and DTI in Bipolar Disorder) - WHO ICTRP (NCT00787930). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00787930	NCT00787930	A1	A1
4462	Teva Pharmaceuticals USA (2009): R03-592 - A Relative Bioavailability Study of 500 mg Divalproex Sodium Delayed-Release Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00834639). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834639	NCT00834639	A4	A4
4463	Teva Pharmaceuticals USA (2009): R03-593 - A Relative Bioavailability Study of 500 mg Divalproex Sodium Delayed-Release Tablets Under Non-Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00834990). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00834990	NCT00834990	A4	A4
4464	Sunovion (2009): D1050235 EUDRACT No. 2008-007482-23 - A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex for the Treatment of Bipolar I Depression - WHO ICTRP (NCT00868452). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868452	NCT00868452	A1	A1
4465	Desitin Arzneimittel GmbH (2009): VPA 044/K - Non Interventional Trial of Valproate Sustained Release Minitablets Once Daily in the Evening - WHO ICTRP (NCT00870688). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870688	NCT00870688	A5	A5
4466	Healthpoint (2009): 828-101-09-013 - Evaluation of the Effects of HP828-101 Versus Standard of Care in the Management of Partial or Full Thickness Wounds - WHO ICTRP (NCT00971048). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00971048	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00971048			
4467	Healthpoint (2010): 828-101-09-017 - Open Label Evaluation of the Effects of HP828-101 in the Management of Moisture Associated Skin Damage in Adults - WHO ICTRP (NCT01108523). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108523	NCT01108523	A1	A1
4468	Sunovion (2011): 2011-000986-10 D1050296 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Flexible-dose, Parallel-group Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex for the Prevention of Recurrence in Subjects With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT01358357). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358357	NCT01358357	A1	A1
4469	Sunovion (2012): 2011-004789-14 D1050308 - A Multi-center, Open Label, Flexible Dose, Extension Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex in Subjects With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT01575561). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01575561	NCT01575561	A1	A1
4470	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2004): U01NS45911; U01NS045803 - Childhood Absence Epilepsy Rx PK-PD-Pharmacogenetics Study - WHO ICTRP (NCT00088452). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088452	NCT00088452	A1	A1
4471	The University of Texas Health Science Center at San Antonio (2005): 5P20MH068662 DSIR 83-ATSO P20MH068662 - Eight-Month Maintenance Treatment of Bipolar Depression With Lamotrigine or Lamotrigine Plus Divalproex Combination - WHO ICTRP (NCT00183469). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00183469	NCT00183469	A1	A1
4472	Stanford University (2005): 79130 - Depakote ER in Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00186186). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00186186	NCT00186186	A1	A1
4473	University Hospitals Cleveland Medical Center (2005): R01MH050165 - A Randomized, Double Blind Comparison of Lithium Monotherapy Versus Lithium Plus Divalproex for the Outpatient Management of Hypomania/Mania in Patients With Rapid Cycling Bipolar Disorder Comorbid With Substance Abuse/Dependence - WHO ICTRP (NCT00194129). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00194129	NCT00194129	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4474	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2005): TREAC Maintenance DVX PTSD - Maintenance Phase Treatment With Divalproex for Post Traumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT00203385). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203385	NCT00203385	A1	A1
4475	National Institute on Drug Abuse (NIDA) (2005): DPMC K02-00451-1 NIDA-00451-1 - Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Depakote (Divalproex Sodium) in Children With Temper Outbursts and Severe Mood Swings - WHO ICTRP (NCT00217932). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00217932	NCT00217932	A1	A1
4476	New York State Psychiatric Institute (2005): #4767R R01DA012234 - Parallel Groups Study of Divalproex Sodium (Depakote) for Irritable, Explosive Adults & Adolescents - WHO ICTRP (NCT00218114). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00218114	NCT00218114	A1	A1
4477	The University of Texas Health Science Center at San Antonio (2005): 0340013419 - 12- Week Open Label Treatment of Refractory Bipolar Depression (BD) With Combination of Depakote ER (DEP) and Aripiprazole (AZP) - WHO ICTRP (NCT00223496). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223496	NCT00223496	A1	A1
4478	Cambridge Health Alliance (2005): CHA-IRB-0007/07/03 - Phase 4 Study: Double-blind Placebo-controlled Trial of Depakote-ER for Depressive and Anxiety Symptoms in Non-refractory Bipolar Depression - WHO ICTRP (NCT00226343). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00226343	NCT00226343	A1	A1
4479	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2005): MCC-13693 USFIRB#101881 - Phase I Trial of Valproic Acid and Epirubicin in Solid Tumor Malignancies - WHO ICTRP (NCT00246103). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00246103	NCT00246103	A1	A1
4480	GlaxoSmithKline (2005): LAM-2003-01 - Validation Of Qolie-10 For Epilepsy, Comparison Of Quality Of Life In Patients Treated With Lamotrigine Or Valproic Acid - WHO ICTRP (NCT00264680). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00264680	NCT00264680	A3	A3
4481	Beth Israel Deaconess Medical Center (2006): 2005P000379 - Variation of Serum Valproate and Lamotrigine Levels in Relation to The Menstrual Cycle and Oral Contraceptive Use - WHO ICTRP (NCT00296413). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT00296413	A4	A4

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00296413			
4482	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2006): 06-13 Station number TREAC00081 - Depakote ER vs. Seroquel for Agitated Behaviors in Nursing Home Care Unit Patients With Dementia - WHO ICTRP (NCT00315900). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00315900	NCT00315900	A1	A1
4483	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2007): 105003A MCC-14886 - Phase I Trial Of Temozolomide Combined With The Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid (VPA) And Whole Brain Radiation Therapy (WBR) For Brain Metastases From Solid Tumors In Adults - WHO ICTRP (NCT00437957). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00437957	NCT00437957	A1	A1
4484	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2007): 0063 - Time to Relapse During Treatment With Divalproex vs. Lamotrigine for Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00451542). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00451542	NCT00451542	A1	A1
4485	Vanderbilt University Medical Center (2008): IRB# 070849 - Effect of Small Changes in Plasma Valproic Acid Concentration on the Photoparoxysmal Response - WHO ICTRP (NCT00609245). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00609245	NCT00609245	A3	A3
4486	Sandoz (2009): 2006-1294 - A Single-Dose, Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Divalproex Sodium 125 MG Delayed Release Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00864006). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864006	NCT00864006	A2	A2
4487	Sandoz (2009): 2005-1050 - A Single-Dose Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Divalproex Sodium 500 mg Delayed Release Tablets Under Fed Conditions - WHO ICTRP (NCT00913848). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913848	NCT00913848	A2	A2
4488	Sandoz (2009): 2005-1049 - A Single-Dose Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Divalproex Sodium 500 mg Delayed Release Tablets Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00913874). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00913874	NCT00913874	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4489	University of California, San Francisco (2009): CC# 087515 - A Phase II Study of Valproic Acid in Combination With FEC100 for Primary Therapy in Patients With Locally Advanced or Primary Metastatic Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT01010854). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01010854	NCT01010854	A1	A1
4490	National Institute of Mental Health (NIMH) (2010): 10-M-0157 100157 - A Study of Divalproex Sodium in Children With Autism Spectrum Disorder and Epileptiform EEG - WHO ICTRP (NCT01170325). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01170325	NCT01170325	A1	A1
4491	Foundation Fighting Blindness Clinical Research Institute (2010): H-13371 - A Phase II Multiple Site, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Oral Valproic Acid for Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa - WHO ICTRP (NCT01233609). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233609	NCT01233609	A1	A1
4492	National Cancer Institute, Naples (2013): 2012-002831-28 V-shoRT-R3 - Phase 1/2 Study of Valproic Acid and Short-course Radiotherapy Plus Capecitabine as preoperatIve Treatment in Low-moderate Risk Rectal Cancer - WHO ICTRP (NCT01898104). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898104	NCT01898104	A1	A1
4493	Duke University (2013): Pro00047194 PT110575 - Regional Anesthesia and Valproate Sodium for the Prevention of Chronic Post-Amputation Pain - WHO ICTRP (NCT01928849). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928849	NCT01928849	A1	A1
4494	New York State Psychiatric Institute (2014): 4592R - Double Blind Placebo Controlled Study of Depakote (Divalproex Sodium) in Children With Temper Outbursts and Severe Mood Swings - WHO ICTRP (NCT02078596). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078596	NCT02078596	A1	A1
4495	Adocia (2014): BC3-CT010 - A Double-blinded, Randomised, Three-period Crossover Euglycaemic Clamp Trial Investigating the Pharmacokinetics, Glucodynamics and Safety of BioChaperone Human Insulin, Human Insulin (HuminsulinÂ® Normal) and Insulin Lispro (HumalogÂ®) in Subjects With Type 1 Diabetes - WHO ICTRP (NCT02213146). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213146	NCT02213146	A1	A1
4496	AbbVie (2016): M15-828 - A Randomized, Open-Label, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese	NCT02723084	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-2) - WHO ICTRP (NCT02723084). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084			
4497	Takeda (2016): TAK-828-1002 U1111-1177-8105 - A Randomized, Double-Blind (Sponsor-Open), Placebo-Controlled, Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Escalating Multiple Doses of TAK-828 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT02817516). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02817516	NCT02817516	A1	A1
4498	Dr. Hasan Alam (2016): HUM00067452 VPA-C-002 - A Phase 1, Single Ascending Dose, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Valproic Acid in Healthy Volunteers (Part 1) or Trauma Patients(Part 2) - WHO ICTRP (NCT02872428). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872428	NCT02872428	A1	A1
4499	University of New Mexico (2016): 16-243 CER-1507-31607 - Longitudinal Comparative Effectiveness of Bipolar Disorder Therapies - WHO ICTRP (NCT02893371). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02893371	NCT02893371	A1	A1
4500	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): UZB_20160728 - A Prospective Interventional Pilot Study on the Use of Valproic Acid for Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome - WHO ICTRP (NCT02896270). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02896270	NCT02896270	A1	A1
4501	Nature's Sunshine Products, Inc. (2017): NSP-CT-010 - Safety Evaluation of a Lifestyle Modification Program for Healthy Weight and Cardiometabolic Function - Second Phase - WHO ICTRP (NCT03098056). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098056	NCT03098056	A1	A1
4502	Rambam Health Care Campus (2017): 0563-16-RMB - Effect of Sleeve Gastroctomy on Pharmacokinetics of Paracetamol and Antiepileptic Drugs - WHO ICTRP (NCT03161509). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161509	NCT03161509	A2	A2
4503	Erasmus MC (2017): HEAL-1-v1.5 - HIV Eradication by combining Agents to reverse Latency in vivo (HEAL-1): a randomized controlled trial. - WHO ICTRP (2017-002837-48). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002837-48-NL	2017-002837-48	A1	A1
4504	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (1999): NIAAASAL10523 - Efficacy of	NCT00000439	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Valproate Maintenance in Bipolar Alcoholics - WHO ICTRP (NCT00000439). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00000439			
4505	Barretos Cancer Hospital (2015): BarretosCH - Head and Neck - Phase 0 Clinical Trial With Valproic Acid as a Chemopreventive Agent in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Previously Treated - WHO ICTRP (NCT02608736). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608736	NCT02608736	A1	A1
4506	University College, London (2015): 11/0090 - A Phase II Pilot Study to Explore Treatment With Sodium Valproate in Adults With McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV) - WHO ICTRP (NCT03112889). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112889	NCT03112889	A1	A1
4507	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University (2-12): - Clinical observation of low-dose decitabine combined with valproic acid in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies - WHO ICTRP (ChiCTR1800014888). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800014888	ChiCTR1800014888	A1	A1
4508	Mazandaran University of Medical Sciences (6-15): - Olanzapine versus sodium valproate for the management of aggression in methadone maintenance treatment - WHO ICTRP (IRCT138801241457N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138801241457N5	IRCT138801241457N5	A1	A1
4509	Research center for behavioral disorders and substance abuse, Hamadan University of Medical Science (4-20): - Comparing efficacy of ECT with and without concurrent sodium valproate therapy in manic patients - WHO ICTRP (IRCT138901161743N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138901161743N3	IRCT138901161743N3	A1	A1
4510	Hamedan univercity of medical science (8-27): - Comparison of cognitive impairment and seizure characteristics in manic patients receiving electroconvulsive therapy with or without concurrent treatment with sodium valproate. - WHO ICTRP (IRCT201101011743N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201101011743N4	IRCT201101011743N4	A1	A1
4511	Tehran University of Medical Sciences (5-26): - Effect of omega-3 fatty acids on the components of metabolic syndrome in schizophrenic, bipolar and schizoaffective patients taking olanzapine plus sodium valproate or olanzapine plus lithium. - WHO ICTRP (IRCT138712231764N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	IRCT138712231764N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138712231764N1			
4512	Shahid Sadoughi University of Medical Sciences (3-18): - Evaluation of efficacy of sodium valproate low dose in cervical and lumbar radicular pain management and itâ€™s relation with pharmacokinetic properties - WHO ICTRP (IRCT201403101836N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201403101836N8	IRCT201403101836N8	A1	A1
4513	Vice-chancellor for research, Ahvaz Jondishapour University of Medical Sciences and Health Services (3-01): - Comparison of the efficacy of low dose topiramate and sodium valporate in migraine prophylaxis - WHO ICTRP (IRCT201011025076N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011025076N1	IRCT201011025076N1	A1	A1
4514	Mashhad University of Medical Scinces (2-18): - Therapeutic Efficacy of Oxcarbazepine and Sodium Valproate in Acute Mania - WHO ICTRP (IRCT201012055280N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201012055280N2	IRCT201012055280N2	A1	A1
4515	Vice chancellor for research, Mashhad University of Medical Sciences (5-06): - Assessment efficacy of omega-3 on metabolic and inflammatory Indices in patients with schizophrenia taking clozapine and sodium valproate in Mashhad, Iran - WHO ICTRP (IRCT201603095280N23). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201603095280N23	IRCT201603095280N23	A1	A1
4516	Yazd University of Medical Sciences (0-27): - Comparisson the effect of sodium valproate and sumatriptan on acute migraine attack - WHO ICTRP (IRCT201108025943N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108025943N4	IRCT201108025943N4	A1	A1
4517	Arak University of Medical Sciences (9-14): - Evaluation of additional treatment of Helicobacter Pylori infection on the severity of headaches in patients with idiopathic headache - WHO ICTRP (IRCT201109046056N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201109046056N3	IRCT201109046056N3	A1	A1
4518	Guilan University of Medical Science, Vice chancellor for research (6-07): - clinical trial of comparison between intravenous sodium valproate and subcutaneous sumatriptan with intramuscular metoclopramide for treatment of acute attacks in patients with migraine headaches - WHO ICTRP (IRCT201104096154N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201104096154N1	IRCT201104096154N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4519	Vice chancellor of research and technology & Research institute for behavioral disorder and substanc (0-25): - A comparative study: the effect of valproate sodium oral and intravenous loading dose on treatment of patients with acute mania - WHO ICTRP (IRCT201108087260N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201108087260N1	IRCT201108087260N1	A1	A1
4520	Mashhad University of Medical Sciences (1-14): - The assessment of folic Acid and vitamin B6 effects add-in sodium valproate in bipolar mood Disorder in Acute phase of mania - WHO ICTRP (IRCT201112188106N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201112188106N1	IRCT201112188106N1	A1	A1
4521	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences (2-01): - The clinical trial to compare the effect of laser therapy associated with drug therapy on relieving the most common orofacial pains in patients who have trigeminel neuralgia, atypical facial pain and myofacial pain dysfunction syndrome - WHO ICTRP (IRCT201201018585N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201201018585N1	IRCT201201018585N1	A1	A1
4522	Vic-Chancellor of Research and Technology, Hamadan University of Medical Sciences (3-24): - The effect of intravenous sodium valproate versus dexamethasone on headache relief in patients with acute migraine headache: a double blinded randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201202199014N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201202199014N1	IRCT201202199014N1	A1	A1
4523	Vice-chancellor for Research the Technology, Hamadan University of Medical Sciences (9-18): - Comparison of the effect of sodium valproate, levetiracetam, and lamotrigine on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201509079014N79). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201509079014N79	IRCT201509079014N79	A1	A1
4524	Vice-chancellor for Research the Technology, Zahedan University of Medical Sciences (8-14): - Comparing the effect of electroconvulsive therapy (ECT) with or without sodium valproate on cognitive impairments and treatment response in patients with bipolar disorder with manic episode: a double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201608049014N108). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201608049014N108	IRCT201608049014N108	A1	A1
4525	Research Center for Behavioral Disorders And Substance Abuse (5-23): - Effectiveness of adding Allopurinol to Sodium valproate in bipolar manic patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial - WHO ICTRP (IRCT201202229111N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018.	IRCT201202229111N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120222911N1			
4526	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (4-21): - Comparison of the efficacy of prophylaxis with Pregabalin and Sodium Valproate on intensity and frequency of migraine type headache in Iranian patients - WHO ICTRP (IRCT2012070310178N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120703101178N1	IRCT2012070310178N1	A1	A1
4527	Shahid Beheshti University of Medical Sciences (0-25): - Comparison of the efficacy of prophylaxis with Atorvastatin versus Sodium Valproate on intensity and frequency of migraine type headache in Iranian patients - WHO ICTRP (IRCT2014092410178N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140924101178N8	IRCT2014092410178N8	A1	A1
4528	Vice chancellor of Research and Technology, Hamadan University of Medical Science (4-04): - Comparison of intravenous infusion of propofol and sodium valproate on alleviation of acute migraine - WHO ICTRP (IRCT2012121911822N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20121219118221N1	IRCT2012121911822N1	A1	A1
4529	Ahvaz University of Medical Siences (3-12): - Comparison of efficacy of Levetiracetam with Sodium Valproate in the treatment of Chronic Migraine Headache in patients referred to Ahvaz Golestan Hospital - WHO ICTRP (IRCT2015022812781N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150228127812N1	IRCT2015022812781N2	A1	A1
4530	Kermanshah University of Medical Sciences (7-09): - A comparative effect of adding folic acid to the therapeutic diet of patients with mania - WHO ICTRP (IRCT2013031612825N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130316128251N1	IRCT2013031612825N1	A1	A1
4531	Tehran University Of Medical Sciences (9-22): - The Evaluation of Valproic acid Pharmacokinetic Key Parameters as a Seizure Prophylactic Agent Following Subarachnoid Hemorrhage - WHO ICTRP (IRCT2013091113572N3). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130911135723N3	IRCT2013091113572N3	A1	A1
4532	Research Assistant zahedan University of Medical Sciences (9-11): - Comparison of the seizure control with intravenous sodium valproate and Phenobarbital in children who referred to Ali-Ebn-Abitaleb hospital in Zahedan in 2012-2013. - WHO ICTRP (IRCT2013071113956N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130711139561N1	IRCT2013071113956N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4533	Vice Chancellor for Research and Technology, Hamedan University of Medical Science (1-30): - Clinical trial to comparison the effect of omega-3 supplements and placebo on pediatric migraine prophylaxis in children treated with valproate sodium - WHO ICTRP (IRCT2013092914809N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013092914809N1	IRCT2013092914809N1	A1	A1
4534	Vice chancellor for research, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (2-15): - The comparison of effect of levetiracetam and sodium valproate on seizure attacks frequency of 8-30 year old patients with juvenile myoclonic epilepsy - WHO ICTRP (IRCT2013112715567N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013112715567N1	IRCT2013112715567N1	A1	A1
4535	Mazandaran University of Medical Sciences (6-22): - Comparison of single dose sodium valproate (Depakine) versus Dexamethasone Intravenously for treatment of acute migraine headache - WHO ICTRP (IRCT2014022116666N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014022116666N1	IRCT2014022116666N1	A1	A1
4536	Mazandaran University of Medical Sceinces (3-05): - The comparison of the effect of magnesium oxide and sodium valproate in migraine prophilaxis: A prospective double blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT2015011716666N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015011716666N2	IRCT2015011716666N2	A1	A1
4537	Birjand University Of Medical Sciences (5-19): - Comparison Of Anti-seizure Affect Carbamazepine And Valproate Sodium With Monotherapy In Treatment Seizure In Adults - WHO ICTRP (IRCT2014050717611N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014050717611N1	IRCT2014050717611N1	A2	A2
4538	Vice Chancellor for Research of Babol University of Medical Sciences (7-08): - Evaluation of Medication Overuse Headache and Compression Between the Effect of Perdnisolone - nortyliptilin and prednisolone- sodium valproate - WHO ICTRP (IRCT2016060718479N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016060718479N1	IRCT2016060718479N1	A1	A1
4539	Deputy for research affairs of Shahrekord University of Medical Scince (9-26): - Effect of Levetiracetam mono therapy in comparison with Sodium Valproate on juvenile myoclonic epilepsy - WHO ICTRP (IRCT2014083018973N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2014083018973N1	IRCT2014083018973N1	A1	A1
4540	Vice chancellor for research of Isfahan University of medical sciences (2-26): - Clinical trial on comparison of levetiracetam monotherapy and sodium valproate	IRCT2015052022340N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	monotherapy on quality of life and seizure control in patients with brain tumor-related epilepsy - WHO ICTRP (IRCT2015052022340N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015052022340N1			
4541	Vice chancellor for research of Babol University of Medical Sciences (8-16): - Effectiveness of Metformin in the control of weight gain related to sodium valproate administration in adults - WHO ICTRP (IRCT2017071322991N8). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017071322991N8	IRCT2017071322991N8	A1	A1
4542	Vice Chancellor for Research of Arak University of Medical Sciences (1-30): - Evaluating the Effectiveness of Memantine as Adjuvant Treatment on the Symptoms of Acute Mania in the Patients with Bipolar 1 Disorder - WHO ICTRP (IRCT2016121725031N6). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016121725031N6	IRCT2016121725031N6	A1	A1
4543	Isfahanl Univercity Of Medical Science (2-06): - Evaluation of effect of vitamin E on the seizure frequency and EEG findings and biochemical parameters of interactive epileptic patients treating with carbamazpin,sodium valproate and levetiracetam - WHO ICTRP (IRCT2015121925595N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015121925595N1	IRCT2015121925595N1	A1	A1
4544	Vice Chancellor Of Research, Isfahan University of Medical Sciences (7-19): - A Comparative Study between Sodium Valproate and Fluoxetine in patient with migraine and chronic fatigue syndrome - WHO ICTRP (IRCT2016062828680N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016062828680N1	IRCT2016062828680N1	A1	A1
4545	Mashhad University of Medical Sciences (0-07): - The assessment of curcumin effects add-in sodium valproate in bipolar mood Disorder in Acute phase of mania - WHO ICTRP (IRCT2016102530504N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016102530504N1	IRCT2016102530504N1	A1	A1
4546	Vice chancellor for Research, Ardabil University of Medical Sciences (2-03): - Comparison effectiveness of Levetiracetam and Sodium Valproate in prevention of Migraine without aura - WHO ICTRP (IRCT20171011036717N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171011036717N1	IRCT20171011036717N1	A1	A1
4547	University of Pittsburgh (2013): PRO12020320 - Pilot Trial of Valproate as Adjunctive Treatment for Toxoplasma Gondii - WHO ICTRP (NCT02011750). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02011750	NCT02011750	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4548	Meyer Children's Hospital (2016): 2015-002307-28 GBMTMZ/DOX2015 - An Open-label, Single-arm, Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Doxorubicin in Combination With Radiotherapy, Temozolomide and Valproic Acid in Patients With Glioblastoma Multiforme (GBM) and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) - WHO ICTRP (NCT02758366). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758366	NCT02758366	A1	A1
4549	Hannover Medical School (2015): GAP-2014 - Pharmacovigilance in Gerontopsychiatric Patients - WHO ICTRP (NCT02374567). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374567	NCT02374567	A1	A1
4550	Ahvaz University of Medical Sciences Research ?Assistance (2-07): - Effect of Atorvastatin in Prophylaxis of Migraine Attacks in Patients with Classic Migraine - WHO ICTRP (IRCT20180106038242N1). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180106038242N1	IRCT20180106038242N1	A1	A1
4551	Hamedan University of Medical Sciences (2-18): - Comparison of the levetiracetam, sodium valproate and propranolol effect in preventing migraine headaches in children with migraine - WHO ICTRP (IRCT20160802029171N3). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160802029171N3	IRCT20160802029171N3	A1	A1
4552	Ghoum University of Medical Sciences (3-18): - Comparison between the effect of Rosuvastatin and Orlept (Sodium Valproate) in Decrease of migraine headaches - WHO ICTRP (IRCT20180114038369N1). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180114038369N1	IRCT20180114038369N1	A1	A1
4553	Birjand University of Medical Sciences (2-20): - Comparison of the effects of levetiracetam, sodium valproate, and nortriptyline on migraine headaches control in migraine patients - WHO ICTRP (IRCT20140519017756N39). Stand des Eintrags: 02.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20140519017756N39	IRCT20140519017756N39	A1	A1
4554	University of Chicago (2004): DATR A5-ETMA R01MH066984 - Fluoxetine and Divalproex: Treatment Correlates in IED - WHO ICTRP (NCT00078754). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078754	NCT00078754	A1	A1
4555	Montefiore Medical Center (2005): GCO#04-1106 - Divalproex Sodium ER in Adult Autism - WHO ICTRP (NCT00211796). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00211796	NCT00211796	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4556	University of Miami (2009): 20070805 5P01CA128115-02 SCCC-2007055 - Prospective Study of the Molecular Characteristics of Sensitive and Resistant Disease in Patients With HTLV-I Associated Adult T Cell Leukemia Treated With Zidovudine (AZT) Plus Interferon Alpha-2b - WHO ICTRP (NCT00854581). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00854581	NCT00854581	A1	A1
4557	National Cancer Institute (NCI) (2010): 10-C-0041 100041 - A Phase II Trial of Valproic Acid in Patients With Advanced Thyroid Cancers of Follicular Origin - WHO ICTRP (NCT01182285). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01182285	NCT01182285	A1	A1
4558	Rockefeller University (2014): BRO-0828 - Effects of Persistent Innate Immune Activation on Vaccine Efficacy Pilot Study: Gene Expression Profiling of Immune Response to HBV Vaccination in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT02055365). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055365	NCT02055365	A1	A1
4559	Leiden University Medical Center (2017): 77353 - Seizure Treatment IN Glioma (STING): Comparing a Treatment Strategy With Levetiracetam Versus Treatment With Valproic Acid in Glioma Patients With a First Seizure - WHO ICTRP (NCT03048084). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03048084	NCT03048084	A1	A1
4560	Biogen (2017): 802HV109 - A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of UGT Inhibition by Valproic Acid on the Pharmacokinetics of BIIB074 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03385525). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03385525	NCT03385525	A1	A1
4561	Erasmus Medical Center (2018): 2017-002837-48 - LRAs United as a Novel Anti-HIV Strategy (LUNA): a Randomized Controlled Trial. - WHO ICTRP (NCT03525730). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525730	NCT03525730	A1	A1
4562	Xiangya Hospital, Central South University (6-03): - Pharmacogenomic study of valproic acid pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse drug reactions in epilepsy patients - WHO ICTRP (ChiCTR1800016477). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016477	ChiCTR1800016477	A4	A4
4563	Washington University School of Medicine (2007): NARSAD NARSAD 43625 - Effects of Atypical Antipsychotic and Valproate Combination Therapy on Glucose and Lipid Metabolism in Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT00552500). Stand des Eintrags: 02.07.2018.	NCT00552500	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00552500			
4564	French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (2014): 2014-000828-24 ANRS 163 ETRAL - A Non-comparative Phase II Trial Evaluating the Capacity of the Dual Combination Raltegravir/Etravirine to Maintain Virological Success in HIV-1 Infected Patients of at Least 45 Years of Age With an HIV-RNA Plasma Viremia Below 50 Copies/mL Under a Current Boosted Protease Inhibitor Containing Regimen (ANRS 163 ETRAL) - WHO ICTRP (NCT02212379). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212379	NCT02212379	A1	A1
4565	Gorgan University of Medical Sciences (6-07): - Compare Effectiveness of Adding Folic Acid to Sodium Valproate in Treating patients with Acute Mania - WHO ICTRP (IRCT20180103038196N2). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180103038196N2	IRCT20180103038196N2	A1	A1
4566	Weill Medical College of Cornell University (2005): U01MH068847 - Acute Pharmacotherapy of Late-Life Mania (GERI-BD) - WHO ICTRP (NCT00254488). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254488	NCT00254488	A1	A1
4567	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (2007): MDS0205 - A Open Label, Phase II, Non Randomized, Clinical Trial of Chemotherapy Treatment With 5-Azacytidine Plus Valproic Acid and Eventually Atra for Patients Diagnosed With Intermediate II and High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). EudraCT Number 2005-004811-31. GIMEMA Protocol MDS0205 - WHO ICTRP (NCT00439673). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00439673	NCT00439673	A1	A1
4568	Mohammed M Milhem (2010): 200911736 AVF4761s - A Pilot Study Targeting Angiogenesis Using Bevacizumab Combined With Chemotherapy and Histone Deacetylase Inhibitor (Valproic Acid) in Advanced Sarcomas - WHO ICTRP (NCT01106872). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01106872	NCT01106872	A1	A1
4569	Yazd University of Medical Sciences (8-24): - The effect of Etrifel (a product of Iranian traditional medicine) on patients with migraine and gastrointestinal symptoms - WHO ICTRP (IRCT20180416039331N1). Stand des Eintrags: 01.09.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180416039331N1	IRCT20180416039331N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4570	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2008): CDR0000595004 J07122 NA_00010227 P30CA068485 - Randomized, Controlled Phase II Study of Valproic Acid in Patients With Non-metastatic Biochemical Progression of Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT00670046). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00670046	NCT00670046	A1	A1
4571	Prof. Dominique de Quervain, MD (2016): 2016DR2001 - Randomized Placebo-controlled Phase II Study on the Influence of Valproic Acid in Combination With Reactivation of Fear Memory on the Outcome of Extinction-based Therapy in Patients With Fear of Spiders. - WHO ICTRP (NCT02789813). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789813	NCT02789813	A1	A1
4572	Ardabil University of Medical Sciences (9-11): - Comparison of the efficacy of drug therapy with cognitive-behavioral therapy with the drug in reducing the symptoms and sings of type 2 bipolar disorder. - WHO ICTRP (IRCT20170103031741N2). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170103031741N2	IRCT20170103031741N2	A1	A1
4573	Dartmouth-Hitchcock Medical Center (2008): D-0828 - A Clinical Trial to Validate Molecular Targets of Vorinostat in Patients With Aerodigestive Tract Cancer - WHO ICTRP (NCT00735826). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00735826	NCT00735826	A1	A1
4574	University of Nebraska (2016): 828-15-EP - Cytomegalovirus Testing and Intervention Protocol for Newborn Nursery and Newborn Intensive Care Unit - WHO ICTRP (NCT02680743). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680743	NCT02680743	A1	A1
4575	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - WHO ICTRP (NCT02707965). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
4576	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2018): 186DDI18020 - A Randomized, Open Label, Repeated-dose, Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetic Drug Interactions and Safety Among D326, D337 and CKD-828 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT03726866). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03726866	NCT03726866	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4577	M.D. Anderson Cancer Center (2003): 2003-0314 - Phase I/II Study of 5-aza-2'-Deoxycytidine and Valproic Acid in Patients With Relapsed/Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndromes - WHO ICTRP (NCT00075010). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00075010	NCT00075010	A1	A1
4578	Nicolaus Copernicus University (2018): None - The effect of submaximal exercise preceded by single whole-body cryotherapy on the markers of oxidative stress and inflammation in blood of sportsmen - WHO ICTRP (ACTRN12618001711202). Stand des Eintrags: 02.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001711202	ACTRN12618001711202	A1	A1
4579	Montefiore Medical Center (2005): 01-0294 1R21NS043979 - Divalproex Sodium vs. Placebo in Childhood/Adolescent Autism - WHO ICTRP (NCT00211757). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00211757	NCT00211757	A1	A1
4580	Nationwide Children's Hospital (2015): - Placebo Controlled Trial of Valproate Versus Risperidone in Young Children With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT02456454). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02456454	NCT02456454	A1	A1
4581	Estetra (2018): - An Open-label, Two-way Cross-over Study to Determine the Effect of Multiple Doses of Valproic Acid on the Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Estetrol/Drospirenone in Healthy Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03512860). Stand des Eintrags: 01.12.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512860	NCT03512860	A1	A1
4582	Hamedan University of Medical Sciences (0-22): - Effect of levetiracetam and sodium valproate versus sodium valproate alone on epileptiform discharges in electroencephalogram in interictal phase in children with epilepsy: a randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N246). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N246	IRCT20120215009014N246	A1	A1
4583	Arak University of Medical Sciences (2-29): - Comparing the Efficacy of Aripiprazole with other Second-Generation Antipsychotics in Acute Mania Symptoms in Manic Patients - WHO ICTRP (IRCT20110819007373N8). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110819007373N8	IRCT20110819007373N8	A1	A1
4584	Ardabil University of Medical Sciences (1-02): - Comparison the effects of memantine and sodium valproate in migraine pain prophylaxis - WHO ICTRP (IRCT20180624040229N1). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	IRCT20180624040229N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20180624040229N1			
4585	Zhengzhou Eighth People's Hospital (Zhengzhou Mental Health Center) (1-28): - A cohort study for sex hormone levels in child-bearing age women with bipolar mania - WHO ICTRP (ChiCTR1900021088). Stand des Eintrags: 04.02.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900021088	ChiCTR1900021088	A1	A1
4586	Babol University of Medical Sciences (2-16): - Comparison of the effect of two drugs Levetiracetam and Na-valproate in the treatment of generalized tonic clonic seizures in children aged 5-13 years old admitted to Amirkola Hospital - WHO ICTRP (IRCT20190108042287N1). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190108042287N1	IRCT20190108042287N1	A1	A1
4587	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2011): P081225 - Randomized Phase II Trial Seeking the Most Promising Drug Association With Azacitidine- in Higher Risk Myelodysplastic Syndromes - WHO ICTRP (NCT01342692). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01342692	NCT01342692	A1	A1
4588	Samsung Medical Center (7-15): - An open-label study to evaluate the effect of amoxicillin/clavulanate on the pharmacokinetics of valproic acid in healthy adult volunteers - WHO ICTRP (KCT0001165). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001165	KCT0001165	A1	A1
4589	Seoul National University Bundang Hospital (8-04): - Mood Stabilizer Plus Antidepressant versus Mood Stablizer Plus Placebo in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder - WHO ICTRP (KCT0001192). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001192	KCT0001192	A1	A1
4590	Chong Kun Dang (8-13): NCT01634295 - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed Dose Combination of S-Amlodipine and Telmisartan(CKD-828) versus S-Amlodipine Monotherapy in Patients with Stage 2 Hypertension - WHO ICTRP (KCT0000501). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000501	KCT0000501	A1	A1
4591	Chong Kun Dang (1-10): NCT01426100 - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed Dose Combination of Telmisartan and S-Amlodipine(CKD-828) Versus Telmisartan Monotherapy in Hypertensive Patients Inadequately Controlled by Telmisartan Monotherapy - WHO ICTRP (KCT0000318). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000318	KCT0000318	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4592	Chong Kun Dang (1-12): NCT01501253 - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Fixed Dose Combination of S-Amlodipine and Telmisartan(CKD-828) versus S-Amlodipine Monotherapy in Hypertensive Patients Inadequately Controlled by S-Amlodipine Monotherapy - WHO ICTRP (KCT0000321). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000321	KCT0000321	A1	A1
4593	Seoul National University Hospital (1-04): NCT01399515 - Evaluation of the effect of valproic acid for retinitis Pigmentosa - WHO ICTRP (KCT0000310). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000310	KCT0000310	A1	A1
4594	Shanghai Mental Health Center (2016): The optimal treatment for TRS - The Optimal Treatment for Treatment-resistant Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT02926976). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926976	NCT02926976	A1	A1
4595	University of Sumatera Utara (2019): N/A Nil known - Addition of divalproex sodium in improving the symptoms of Batak and Non Batak males with schizophrenia in North Sumatra, Indonesia - WHO ICTRP (ISRCTN16522451). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16522451	ISRCTN16522451	A1	A1
4596	Tehran University of Medical Sciences (9-15): - The efficacy and safety of cinnarizine and sodium valproate in prophylaxis of migraine among children and adolescents aged 6 to 17: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201206306907N4). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201206306907N4	IRCT201206306907N4	A1	A1
4597	Kowa Co., Ltd. (): - Dose-ranging study for K-828 in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia with Alzheimer's disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-090914). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090914	JPRN-JapicCTI-090914	A1	A1
4598	Yasuhiko Hirami (2010): - Clinical Trial of Therapeutic Effect of Valproic Acid in Retinitis Pigmentosa - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00053). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00053	JPRN-JMA-IIA00053	A1	A1
4599	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2014): - Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00190). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	JPRN-JMA-IIA00190	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00190			
4600	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2015): Nill Known - Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy : Confirmatory Trial - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00231). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00231	JPRN-JMA-IIA00231	A1	A1
4601	Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University (2016): - Multicenter cooperative and investigator initiated clinical trial using valproic acid in childhood onset spinal muscular atrophy : Continuous administration trial - WHO ICTRP (JPRN-JMA-IIA00259). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00259	JPRN-JMA-IIA00259	A1	A1
4602	National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (2009): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000001973). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001973	JPRN-UMIN000001973	A1	A1
4603	Department of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (2010): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000003833). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003833	JPRN-UMIN000003833	A1	A1
4604	Department of surgery, Tokushima university hospital (2010): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000004525). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004525	JPRN-UMIN000004525	A1	A1
4605	Department of Neuropsychiatry (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000004931). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004931	JPRN-UMIN000004931	A1	A1
4606	Kanazawa University Hospital (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000005887). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005887	JPRN-UMIN000005887	A1	A1
4607	RIKEN (2011): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000006795). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006795	JPRN-UMIN000006795	A1	A1
4608	KOWA Co.Ltd (2012): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000007036). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007036	JPRN-UMIN000007036	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4609	University of the Ryukyus, School of medicine, Department of neuropsychiatry (2014): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000015116). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015116	JPRN-UMIN000015116	A1	A1
4610	Shiga university of Medical Science (2016): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000019966). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019966	JPRN-UMIN000019966	A1	A1
4611	Cereno Scientific AB (2019): 2017-002140-32 CS1-001 - A Single Center, Randomised Study to Investigate Pharmacokinetics of CS1, Safety and Tolerability and in Obese, Borderline Hypertensive But Otherwise Healthy and Medicine Free Subjects After Administration of Single and Multiple Doses - WHO ICTRP (NCT03903302). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903302	NCT03903302	A1	A1
4612	Tecnoquimicas (2019): VersiÃ³n 1- BIO 088 - Bioequivalence Study of Sodium Divalproate Tablets 500 mg - WHO ICTRP (NCT03914534). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914534	NCT03914534	A4	A4
4613	Arak University of Medical Sciences (4-07): - Comparison of the efficacy of intravenous sodium valproate and acetaminophen(paracetamol) in attacks of headaches - WHO ICTRP (IRCT20141209020258N102). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20141209020258N102	IRCT20141209020258N102	A2	A2
4614	Chiba University (2013): - The valproic acid combination chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus phase 1/2 clinical trial - The valproic acid combination chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the esophagus phase 1/2 clinical trial - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010817). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010817	JPRN-UMIN000010817	A1	A1
4615	Stanford University (2015): 28330 - Valproic Acid for Treatment of Hyperactive or Mixed Delirium in ICU - WHO ICTRP (NCT02343575). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343575	NCT02343575	A1	A1
4616	Zabol University of Medical Sciences (5-06): - Evaluation the protective effect of Ursodeoxycholic Acid on hepatic damage in patients with neurological diseases treated with Sodium Valporat - WHO ICTRP (IRCT20181228042156N1). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20181228042156N1	IRCT20181228042156N1	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4617	Yazd Reproductive Sciences Institute (5-04): - Assessment of the mir-218, mir-146 and mir-222 expression before and after treatment with sodium valperat epileptic patients blood and relationship with polycystic ovary syndrome. - WHO ICTRP (IRCT20190213042701N1). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190213042701N1	IRCT20190213042701N1	A1	A1
4618	Sanofi (2018): 2017-004987-36 BEX15316 U1111-1205-1651 - An Open-label Study of Excretion Balance and Pharmacokinetics Following a Single Oral Dose of [14C]-Sodium Valproate (3.7 MBq) in Healthy Postmenopausal or Permanently Sterile Female Subjects - WHO ICTRP (NCT03681158). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03681158	NCT03681158	A1	A1
4619	AHS Cancer Control Alberta (2017): LATENT - The LATENT Trial: Lytic Activation To Enhance Neoantigen-directed Therapy A Study to Evaluate the Feasibility and Efficacy of the Combined Use of Avelumab With Valproic Acid for the Treatment of Virus-associated Cancer - WHO ICTRP (NCT03357757). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03357757	NCT03357757	A1	A1
4620	St Vincent's Hospital (2018): Nil known - Additive diagnostic value of prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) to multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in the diagnostic setting: Ability to reduce unnecessary prostate biopsies in men being investigated for prostate cancer. - WHO ICTRP (ACTRN12618001640291). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001640291	ACTRN12618001640291	A1	A1
4621	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University (2017): SAHZJU CT010 - A Prospective, Single-center,Registry Study of Chinese Hospitalized Adult Patients With Valvular Heart Disease - WHO ICTRP (NCT03011697). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03011697	NCT03011697	A1	A1
4622	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2015): 1504013983 2015-024 NCI-2015-01039 P30CA022453 - Study of Serum Measured Folate Receptor and Its Induction as a Biomarker in the Diagnosis and Surveillance of Ovarian Carcinoma - WHO ICTRP (NCT02520115). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520115	NCT02520115	A5	A5
4623	Shahre-kord University of Medical Sciences (7-02): - Comparison of the effect of sodium valproate and Levetiracetam on the prevention of migraine headaches - WHO ICTRP (IRCT20171030037093N14). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	IRCT20171030037093N14	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171030037093N14			
4624	Beijing Anding Hospital, Capital Medical University (8-09): - Population Pharmacokinetics of Valproic Acid in Patients with Bipolar Disorder and its Application in Individualized Dosage Regimen - WHO ICTRP (ChiCTR1900025061). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900025061	ChiCTR1900025061	A1	A1
4625	Patrick Stiff (2014): 203835 - Maintenance Therapy With Azacitidine and Valproic Acid After Allogeneic Stem Cell Transplant in Patients With High-Risk Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS)(Version 1_06 Jan 2012) - WHO ICTRP (NCT02124174). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124174	NCT02124174	A1	A1
4626	University of Tasmania (2019): None - Efficacy of Kfibreâ„¢ in combating Gastroesophageal Reflux Disease - WHO ICTRP (ACTRN12619001204134). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001204134	ACTRN12619001204134	A1	A1
4627	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2012-0061 NCI-2012-00347 P30CA016672 - A Phase I Trial of Bevacizumab, Temsirolimus Alone and in Combination With Valproic Acid, or Cetuximab in Patients With Advanced Malignancy and Other Indications - WHO ICTRP (NCT01552434). Stand des Eintrags: 03.09.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01552434	NCT01552434	A1	A1
4628	Coram Clinical Trials (2013): CT-10-04 - AL1TERâ„¢: Alpha-1 Therapy, Evaluation, and Research Patient Registry - WHO ICTRP (NCT01974830). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974830	NCT01974830	A1	A1
4629	GW Research Ltd (2015): 2015-002939-18 GWEP1447 Blinded Phase - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Pharmacokinetic Trial in 2 Parallel Groups to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and GWP42003-P in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02607891). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607891	NCT02607891	A3	A3
4630	GW Research Ltd (2015): 2015-002939-18 GWEP1447 Open-label Extension - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Pharmacokinetic Trial in 2 Parallel Groups to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and GWP42003-P in Patients With Epilepsy - WHO ICTRP (NCT02607904). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT02607904	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607904			
4631	Tehran University of Medical Sciences (9-09): - Assessment of Effect of Sodium Valproate on Adenomyosis patients attending to Gynecology Clinic of Arash Women's Hospital - WHO ICTRP (IRCT20110731007165N6). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20110731007165N6	IRCT20110731007165N6	A1	A1
4632	Birjand University of Medical Sciences (9-01): - Comparison of the effect of carnitine supplementation with sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine patients. - WHO ICTRP (IRCT20190702044073N1). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20190702044073N1	IRCT20190702044073N1	A1	A1
4633	Raha Pharmaceuticals (8-24): - A study to compare the relative bioavailability of Raha and Sanofi tablet formulations of sodium valproate /valproic acid 333/145 mg in 24 healthy adult volunteers under fasting conditions - WHO ICTRP (IRCT20130626013776N15). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130626013776N15	IRCT20130626013776N15	A1	A1
4634	Gregory Jicha, 323-5550 (2012): 12-0068-F6A - Safety And Target Engagement Of Clu1 By Valproic Acid In Subjects With Intact Cognition: Proof Of Concept For The Development Of A Prevention Trial For Alzheimer's Disease - WHO ICTRP (NCT01729598). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729598	NCT01729598	A1	A1
4635	OPKO Health, Inc. (2012): 2012-001935-30 ELND005-BPD201 - A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Safety and Efficacy Study of Oral ELND005 as an Adjunctive Maintenance Treatment in Patients With Bipolar I Disorder - WHO ICTRP (NCT01674010). Stand des Eintrags: 02.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674010	NCT01674010	A1	A1
4636	University College London, (2014): 11/0090 - A Phase II pilot study to explore treatment with Sodium Valproate in Adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV) - Sodium Valproate for GSDV Version 1.0 13th January 2014 - WHO ICTRP (2012-002933-12). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002933-12-GB	2012-002933-12	A1	A1
4637	Novartis Pharma AG (2019): CAMG334A2401 - A 12-month prospective, randomized, interventional, global, multi-center, active-controlled study comparing sustained benefit of two treatment paradigms (erenumab qm vs. oral prophylactics) in adult episodic migraine patients - WHO ICTRP (2018-001228-20). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	2018-001228-20	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001228-20-BE			
4638	University of Birmingham (2006): RG_05-004 - Phase II Study of the Tolerability and Efficacy of the Histone Deacetylase Inhibitor Sodium Valproate given in Conjunction with 5-azacytidine and ATRA (all trans retinoic acid) in Patients with Acute Myeloid Leukaemia. - Val/Aza - WHO ICTRP (2005-000550-75). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000550-75-GB	2005-000550-75	A1	A1
4639	University of Illinois at Chicago (2011): 2005-0828 R01CA090759 - R01 CA90759: The Effects of Lycopene on High Risk Prostatic Tissue - WHO ICTRP (NCT01443026). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01443026	NCT01443026	A1	A1
4640	NV Organon (2005): A7501008 - A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Asenapine in Subjects Continuing Lithium or ValproicAcid/Divalproex Sodium for the Treatment of an Acute Manic or Mixed Episode - WHO ICTRP (2004-003927-11). Stand des Eintrags: 02.11.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003927-11-CZ	2004-003927-11	A1	A1
4641	University of Leicester (2018): 0667 NCT03825250 - A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF PRE-SURGERY SODIUM VALPROATE, FOR THE PREVENTION OF ORGAN INJURY IN CARDIAC SURGERY: Val-CARD - The Val-CARD Trial - WHO ICTRP (2018-002076-41). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002076-41-GB	2018-002076-41	A1	A1
4642	University of Colorado, Denver (2012): 08-0582 PT075168 - A Double Blind Trial of Divalproex Sodium for Affective Lability and Alcohol Use Following Traumatic Brain Injury - WHO ICTRP (NCT01760785). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760785	NCT01760785	A1	A1
4643	Flinders Centre for Innovation in Cancer, Flinders University/Flinders Medical centre (2012): None - Valproate and MetformIn in GlioBlastoma multiformE Study: A single-arm trial to assess safety and feasibility â€“ VIBE 1 - WHO ICTRP (ACTRN12612001050842). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001050842	ACTRN12612001050842	A5	A5
4644	Centre for Personality Disorders, Psychiatric Clinic 1, Department of Neuroscience, University of Turin, Italy (2012): Nil - Treatment of impulsivity with omega-3 fatty acids in combination with valproic acid in a group of borderline personality disoder patients. - WHO ICTRP (ACTRN12612001150831). Stand des Eintrags: 01.01.2020.	ACTRN12612001150831	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612001150831			
4645	RBWH (2016): NIL - Tolerability and effect of valproate on PET tracer uptake in patients with brain cancer - WHO ICTRP (ACTRN12616001350415). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001350415	ACTRN12616001350415	A1	A1
4646	EpiNEt Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 2: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus sodium valproate in people with previously untreated epilepsy who have generalised seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000556549). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000556549	ACTRN12615000556549	A1	A1
4647	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 4: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine versus sodium valproate in people with previously untreated epilepsy who have unclassified seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12615000640505). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000640505	ACTRN12615000640505	A1	A1
4648	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 3: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine in people with previously untreated epilepsy who have generalised seizures, and for whom sodium valporate is not deemed an acceptable anti-epileptic drug. - WHO ICTRP (ACTRN12615000639527). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000639527	ACTRN12615000639527	A1	A1
4649	EpiNet Study Group (2015): Nil - EpiNet First Trial 5: A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness of levetiracetam versus lamotrigine in people with previously untreated epilepsy who have unclassified seizures, and for whom sodium valporate is not deemed an acceptable anti-epileptic drug. - WHO ICTRP (ACTRN12615000641594). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000641594	ACTRN12615000641594	A1	A1
4650	Flinders University (2016): None - A Phase I trial of Sodium Valproate/MetformIn Combination as neoadjuvant therapy for ProstatE canceR - WHO ICTRP (ACTRN12616001021460). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001021460	ACTRN12616001021460	A1	A1
4651	The Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (3-01): - Epilepsy Long-term Follow Up Registry Study - WHO ICTRP (ChiCTR-OCH-14004616). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff:	ChiCTR-OCH-14004616	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-14004616			
4652	Baylor College of Medicine (2009): 24549 - A Phase 2 Study of Valproic Acid and Radiation, Followed by Maintenance Valproic Acid and Bevacizumab in Children With Newly Diagnosed High-grade Gliomas or Brainstem Gliomas - WHO ICTRP (NCT00879437). Stand des Eintrags: 03.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00879437	NCT00879437	A1	A1
4653	Biofrontera Bioscience GmbH (2017): ALA-AK-CT010 - A randomized, double-blind, intra-individual, multi-center phase III study to evaluate the safety and efficacy of BF 200 ALA (AmeluzÂ®) versus placebo in the treatment of mild to severe actinic keratosis on extremities, trunk/ neck with photodynamic therapy (PDT) when using the BF-RhodoLEDÂ® lamp. - WHO ICTRP (2017-000486-72). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000486-72-DE	2017-000486-72	A1	A1
4654	Postgraduate Institute of Dental Sciences Rohtak (2020): Swati perio - Assessment of Bone Mineral Density and Periodontal Status in Patients With Epilepsy on Mono- and Combination Therapy of Antiepileptic Drug: A Cross-sectional Study. - WHO ICTRP (NCT04262999). Stand des Eintrags: 01.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262999	NCT04262999	A4	A4
4655	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2020): A86_02BE1902P - Phase I Clinical Trial to Compare the Pharmacokinetics and Safety of CKD-348 in Healthy Adult Volunteers - WHO ICTRP (NCT04272502). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272502	NCT04272502	A1	A1
4656	National Cancer Research Center (2013): - Phase Ib study of Valproic Acid (VPA) and 13-cis-RA(isotretinoin) combination therapy for advanced and recurrent neuroblastoma. - Phase Ib of VPA + 13-cis-RA for advanced and reccurent neuroblastoma. - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010834). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010834	JPRN-UMIN000010834	A1	A1
4657	National Cancer Research Center Hospital (2013): - Phase Ib study of 131I-metaiodobenzylguanidine(MIBG) therapy with Valproic Acid(VPA) for high risk or recurrent neuroblastoma - Phase Ib study of VPA and 131I-MIBG for recurrent / resistant neuroblastoma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000012032). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012032	JPRN-UMIN000012032	A1	A1
4658	University of Virginia (2013): 119756 18078 U01NS088034 - A Multicenter, Randomized, Blinded, Comparative Effectiveness Study of Fosphenytoin, Valproic Acid, or Levetiracetam in the Emergency Department Treatment of	NCT01960075	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Patients With Benzodiazepine-refractory Status Epilepticus. - WHO ICTRP (NCT01960075). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01960075			
4659	Virginia Commonwealth University (2019): MCC-17-13821 - Phase 1/2 Study of Neratinib and Divalproex Sodium (Valproate) in Advanced Solid Tumors, With an Expansion Cohort in Ras-Mutated Cancers - WHO ICTRP (NCT03919292). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03919292	NCT03919292	A1	A1
4660	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2011-0930 NCI-2014-01196 - Randomized Phase II Double Blind Study of Valproic Acid (VPA) vs Placebo to Shorten Time of Indwelling Pleural Catheter - WHO ICTRP (NCT01900730). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900730	NCT01900730	A1	A1
4661	Case Comprehensive Cancer Center (2014): CASE 1Z13 CASE1Z13 NCI-2014-00828 P30CA043703 - Clinical Evaluation of PET-MRI Versus PET-CT in Pediatric Oncology Patients - WHO ICTRP (NCT02287636). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02287636	NCT02287636	A1	A1
4662	Coram Clinical Trials (2017): CT-10-05 - Inotrope, Evaluation and Research (INTERPRET) Patient Registry Program - WHO ICTRP (NCT03160846). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160846	NCT03160846	A5	A5
4663	Orlando Health, Inc. (2006): 3D20-2006 - Compliance With Once-Daily Divalproex Extended-Release Tablets (Depakote-ER) Versus Multiple-Daily Dose Valproic Acid Capsules (Depakene) in Epilepsy: A Randomized, Parallel, Prospectively-Controlled Outpatient Comparison - WHO ICTRP (NCT00356018). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00356018	NCT00356018	A3	A3
4664	Mayo Clinic (2016): 16-008712 - A Prospective Randomized Controlled Open Label Trial of Symptom-triggered Benzodiazepine Versus Fixed-dose Gabapentin for Alcohol Withdrawal Syndrome - WHO ICTRP (NCT03012815). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012815	NCT03012815	A1	A1
4665	Trillium Health Partners (2019): 828 - Evaluating the Impact of an Electronic Communication Tool on Patient Experience, ED Visits and Re-hospitalization, and Care Transitions in Hospitalized Patients (Including Those With Dementia): a Mixed Methods Study - WHO ICTRP (NCT03970174). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT03970174	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03970174			
4666	Babol University of Medical Sciences (3-03): - Comparing changes of biochemical factors in serum of patients with bipolar disorder who received Aripiprazol versus Perfenazin - WHO ICTRP (IRCT20170606034348N6). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170606034348N6	IRCT20170606034348N6	A1	A1
4667	National Cancer Institute, Naples (2019): 2018-001414-15 REVOLUTION - Randomized Phase 2 Study of Valproic Acid in Combination With Bevacizumab and Oxaliplatin/Fluoropyrimidine Regimens in Patients With Ras-mutated Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT04310176). Stand des Eintrags: 03.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04310176	NCT04310176	A1	A1
4668	Kimberly S Jones (2019): 44243 - Valproic Acid and Dihydroergotamine as Abortive Therapy in Pediatric Migraine: An Open-Label Randomized Trial. - WHO ICTRP (NCT03885154). Stand des Eintrags: 06.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885154	NCT03885154	A1	A1
4669	Alla Keyzner (2019): GCO 14-0451 - Phase I Study of Valproic Acid Expanded Cord Blood Stem Cells as an Allogeneic Donor Source for Adults With Hematological Malignancies - WHO ICTRP (NCT03885947). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03885947	NCT03885947	A1	A1
4670	Hamedan University of Medical Sciences (4-04): - Effect of levetiracetam monotherapy versus sodium valproate on treatment of children with generalized or focal epilepsy: a randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT20120215009014N351). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120215009014N351	IRCT20120215009014N351	A1	A1
4671	Kowa Company, Ltd. (2016): - Phase 3 study of K-828-SP (Long-term study of sodium valproate in child patients with spinal muscular atrophy) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163450). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163450	JPRN-JapicCTI-163450	A1	A1
4672	University of Liverpool (2018): 2018-000197-30 CPMS: 37192 Nil known - Sodium valproate for epigenetic reprogramming in the management of high risk oral epithelial dysplasia - WHO ICTRP (ISRCTN12448611). Stand des Eintrags: 02.04.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12448611	ISRCTN12448611	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4673	Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (2020): Nil known - The effects of sodium valproate and oxcarbazepine on semen, sex hormones and sexual function in young male patients with epilepsy - WHO ICTRP (ISRCTN12196183). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12196183	ISRCTN12196183	A1	A1
4674	China National Center for Cardiovascular Diseases (2016): 2016-828 - Comparison Between One-stage Hybrid Ablation and Thoracoscopic Surgical Ablation for Intractable Atrial Fibrillation - WHO ICTRP (NCT03127423). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127423	NCT03127423	A1	A1
4675	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2020): A86_03HT/DL1905 - A Randomized, Double-blind, Multi-center, Therapeutic Confirmatory, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of CKD-828, D326, and D337 Combination Therapy in Hypertensive Patients With Dyslipidemia - WHO ICTRP (NCT04388215). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04388215	NCT04388215	A1	A1
4676	Johns Hopkins University (2005): Valproic Acid NPC - Valproic Acid in the Induction of EBV Lytic Cycle Antigen Expression in Nasopharyngeal Carcinoma - WHO ICTRP (NCT00181220). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00181220	NCT00181220	A1	A1
4677	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2014): 13P.377 2013-047 - A Randomized Phase ll Study of Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT02068586). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068586	NCT02068586	A1	A1
4678	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2020): A86_05BE1916P - Phase I Clinical Trial to Compare the Pharmacokinetics and Tolerability of CKD-348 With Co-administration of CKD-828, D097 and D337 in Healthy Adult Volunteers - WHO ICTRP (NCT04258865). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04258865	NCT04258865	A1	A1
4679	Kermanshah University of Medical Sciences (5-14): - A comparative survey of the Sodium valproate and Sodae herbal capsule side effects in migraine patients - WHO ICTRP (IRCT20200126046272N2). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200126046272N2	IRCT20200126046272N2	A1	A1
4680	Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (2020): 71534 - Efficacy and safety of hydralazine in combination with valproate to treat hypocretin deficiency in recent onset	2019-003671-19	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	narcolepsy: a pilot study - Hydralazine and valproate in recent onset narcolepsy - WHO ICTRP (2019-003671-19). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003671-19-NL			
4681	Neurology Department, Nanfang Hospital, Southern Medical University (7-10): - The effect of meropenem on the antiepileptic effect of valproic acid - WHO ICTRP (ChiCTR2000034567). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034567	ChiCTR2000034567	A1	A1
4682	Virginia Commonwealth University (2013): HM14816 MCC-14816 NCI-2013-00705 P30CA016059 - Phase 2 Study of Sorafenib, Valproic Acid, and Sildenafil in the Treatment of Recurrent High-Grade Glioma - WHO ICTRP (NCT01817751). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01817751	NCT01817751	A1	A1
4683	Scott R. Plotkin, MD, PhD (2020): 19-828 - Innovative Trial for Understanding the Impact of Targeted Therapies in NF2 (INTUITT-NF2) - WHO ICTRP (NCT04374305). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04374305	NCT04374305	A1	A1
4684	Assiut University (2017): BHS-VPA-SH-2017 - The Effectiveness of Valproic Acid in Treating Frequent Cyanotic Breath Holding Spells - WHO ICTRP (NCT04482764). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04482764	NCT04482764	A1	A1
4685	Coram Clinical Trials (2010): CT-10-02 - Immunoglobulin, Diagnosis, Evaluation, and Key Learnings Patient Registry (IDEaLâ„¢) - WHO ICTRP (NCT01109810). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109810	NCT01109810	A1	A1
4686	Genuine Research Center, Egypt (2020): GRC/1/19/828 - An Open Label Randomized, Single Dose, Three Way Three Sequence Two Treatment Partial Replicate Crossover Bioequivalence Study to Determine the Bioequivalence of Mirabegron From Bladogra 25 mg Extended Release Tablets (Multi-Apex for Pharmaceutical Industries, Egypt) Versus Myrbetriq 25 mg Extended Release Tablets (Marketed by Astellas Pharma US, Inc, Product of Japan) in Healthy Human Volunteers Under Fasting Condition. - WHO ICTRP (NCT04476966). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04476966	NCT04476966	A1	A1
4687	National Cheng-Kung University Hospital (2015): A-ER-104-031 - Mood Stabilizer-induced Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT04486092). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	NCT04486092	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486092			
4688	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0828 NCI-2016-00772 P30CA016672 - Pilot Study Assessing the Safety and Tolerability of the Neoadjuvant Use of Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Plus Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases - WHO ICTRP (NCT02754856). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754856	NCT02754856	A1	A1
4689	AbbVie (2017): P16-828 - Real-world Effectiveness of Adalimumab on Health Outcomes in Chinese Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases - WHO ICTRP (NCT03339089). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339089	NCT03339089	A1	A1
4690	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2020): A86_04BE1913P - Phase I Clinical Trial to Compare the Pharmacokinetics and Safety of CKD-348 With Co-administration of CKD-828, D097 and D337 in Healthy Adult Volunteers - WHO ICTRP (NCT04304547). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04304547	NCT04304547	A1	A1
4691	Georg-August-UniversitÃ¤t GÃ¶ttingen, Stiftung Ã–ffentlichen Rechts, UniversitÃ¤tsmedizin GÃ¶ttingen (2016): HIT-HGG-2013 - International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years. - WHO ICTRP (2013-004187-56). Stand des Eintrags: 02.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004187-56-DE	2013-004187-56	A1	A1
4692	The University of Texas Health Science Center at San Antonio (2012): 1P30MH086045-01A2 HSC20110361H - Sequential Multiple Assignment Randomized Treatment (SMART) for Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT01588457). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01588457	NCT01588457	A1	A1
4693	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466	NCT03196466	A1	A1
4694	Cerebral Therapeutics LLC (2019): CLN100P.01 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess Intracerebroventricular (ICV) Delivery of CT-010 Via an Implantable Pump and a Cranial Port and Double Lumen Catheter (ICVRX) in Subjects With Focal Seizures, With Temporal Lobe Onset With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT04153175). Stand des	NCT04153175	A2	A2

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04153175			
4695	Cerebral Therapeutics LLC (2020): CLN100P.02 - An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, and Tolerability of Intracerebroventricular (ICV) Delivery of Valproate in Subjects With Focal Seizures, With Temporal Lobe Onset With or Without Secondary Generalization - WHO ICTRP (NCT04529954). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04529954	NCT04529954	A2	A2
4696	Westat (2020): VPA-201 - Evaluation of Valproic Acid (VPA) as Adjunctive Therapy for Trauma Patients With Moderate to Severe Hemorrhage at Risk of Ischemia Reperfusion (I/R) Injury - WHO ICTRP (NCT04531579). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531579	NCT04531579	A1	A1
4697	Westat (2020): VPA-202 - Evaluation of Valproic Acid (VPA) as Adjunctive Therapy for Liver Transplant Patients With Moderate to Severe Hemorrhage at Risk of Ischemia Reperfusion (I/R) Injury - WHO ICTRP (NCT04531592). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531592	NCT04531592	A1	A1
4698	Dainippon Sumitomo Pharma America Inc (2009): D1050235, Amendment # 3 dated October 23, 2009 NCT00868452 - A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo- Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex for the Treatment of Bipolar I Depression - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000643). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000643	CTRI/2009/091/000643	A1	A1
4699	Sunovion Pharmaceuticals Inc (2009): D1050256 NCT00868959 - A 24-Week, Flexible-Dose, Open-label Extension Study of Lurasidone for the Treatment of Bipolar I Depression. - WHO ICTRP (CTRI/2009/091/000752). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000752	CTRI/2009/091/000752	A1	A1
4700	Ajanta Pharma Ltd (2010): APL/CT/10/015 - A comparative, randomized, open label, parallel group, multicentric, clinical study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Lubiprostone Soft Gelatin capsules 24 mcg Vs Bisacodyl tablet 10 mg in the patients with chronic constipation. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000586). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000586	CTRI/2010/091/000586	A1	A1
4701	Ajanta Pharma Ltd (2010): APL/CT/10/028 - A comparative, randomized, open label, parallel group, and multicentric, Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Rosuvastatin 10 mg plus Fenofibrate 160 mg tablet Vs Atorvastatin 10 mg plus Fenofibrate 160 mg	CTRI/2010/091/001294	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Tablet in patients with dyslipidaemia. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001294). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001294			
4702	Ajanta Pharma Ltd (2010): APL/CT/10/006 - A comparative, randomized, single blind, parallel group, and non-crossover, multicentric, clinical study of Vardenafil Tablets Vs Tadalafil Tablets in Men with Erectile Dysfunction. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001268). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001268	CTRI/2010/091/001268	A1	A1
4703	Ajanta PharmaLtd (2010): APL/CT/10/014 - A comparative, randomized, single blind, multicentric, clinical trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Montelukast + Olopatadine Tablets vs. Montelukast + Levocetrizine Tablets in patients with Allergic Rhinitis. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002974). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002974	CTRI/2010/091/002974	A1	A1
4704	Vapi Care Pharma Pvt Ltd (2010): VCP/CT/10/001 - An open label, non comparative and multicentric clinical study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Olmesartan Medoxomil 40mg + Amlodipine 10mg + Hydrochlorothiazide 25mg tablets in patient suffering from Hypertension - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/003051). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/003051	CTRI/2010/091/003051	A1	A1
4705	Ipca Laboratories Limited (2010): ARL/CT/010/012 - A Randomizd, Open Labl, Balncd, Multicentre, 2-Trtmnt, 2-Period, 2-Sequence, Steady stt, Multiple dose, Crossovr, Bioequivalnc Study of Quetiapine fumarate tab 300mg mfg by IPCA Ltd. with Seroquel 300 mg of AstraZeneca Ltd., in Adult Pts of schizophrenia. - Nil - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/006114). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006114	CTRI/2010/091/006114	A1	A1
4706	Zota Healthcare Ltd (2011): CT/10/012 - A Randomized, Open Label, Parallel Group, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of RTFIT Tablets in patients with alcoholic liver disease. - Nil - WHO ICTRP (CTRI/2011/05/001764). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001764	CTRI/2011/05/001764	A1	A1
4707	Sunovion Pharmaceuticals Inc (2011): D1050292 NCT01284517 - A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex for the Treatment of Bipolar I Depression in Subjects Demonstrating Non-Response to Treatment with Lithium or Divalproex Alone - RACE - WHO ICTRP (CTRI/2011/06/001808). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL:	CTRI/2011/06/001808	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/06/001808			
4708	Rowtasha (2011): MA-CT-10-002 - Randomized, double blind, parallel group, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of Arthronat in subjects with painful Osteoarthritis of hips, knees, shoulders, neck or wrists - WHO ICTRP (CTRI/2011/07/001886). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/07/001886	CTRI/2011/07/001886	A1	A1
4709	Ajanta Pharma Ltd (2011): APL/CT/10/035 - A Clinical trial to study the efficacy, safety and tolerability of Carvedilol Phosphate ER 10 mg + Amlodpine 5 mg Capsule Vs Amlodipine 5 mg + Metoprolol 50 mg Tablet in Patients with Mild to severe Heart Failure. - WHO ICTRP (CTRI/2011/09/001989). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001989	CTRI/2011/09/001989	A1	A1
4710	Wockhardt Ltd (2011): GLA/WOC/CT/010/11-12 - An Open Label, Randomized, Comparative Trial of the Safety and Efficacy of WockhardtÃ¢??s Insulin analogue Glargine (GlaritusÃ‚Â®) with Sanofi Aventis Insulin analogue Glargine (LantusÃ‚Â®) given along with meal time bolus of rapid acting insulin (Lispro) in Type 1 diabetic patients. - SEGLAR - WHO ICTRP (CTRI/2011/11/002173). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/11/002173	CTRI/2011/11/002173	A1	A1
4711	Ajanta Pharma Ltd (2012): APL/CT/10/051, V1, 13/01/2012 - "A Clinical trial to study the efficacy, safety and tolerability of Brinzolamide 10 mg in combination with Timolol 5 mg Ophthalmic suspension vs Dorzolamide 20mg + Timolol Maleate 5mg Eye Drops for the Treatment of Patients With Open Angle Glaucoma or Ocular HypertensionÃ¢?? - WHO ICTRP (CTRI/2012/04/002609). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002609	CTRI/2012/04/002609	A1	A1
4712	Tata Memorial Centre (2012): TMC; IRB Project No : 653 - Safety and efficacy of oral valproate in recurrent or progressive brain tumors - NA - WHO ICTRP (CTRI/2012/12/003180). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/12/003180	CTRI/2012/12/003180	A1	A1
4713	Intas Pharmaceuticals Ltd (2013): 149-12_Version 02_Dated 17/01/2013 - A Double-Blind, Double-Dummy, Active-Controlled, Oral, Multiple-Dose, Two Stage Parallel, Randomized Inpatient Study to Evaluate Efficacy and Safety of Endoxifen in Bipolar I Disorder Patients with Current Manic or Mixed Episode - WHO ICTRP (CTRI/2013/09/003951). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/09/003951	CTRI/2013/09/003951	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4714	Department of PediatricsGovt Multispeciality hospital Sector Chandigarh (2013): NIL - Comparison of Intravenous Valproate with Phenytoin in acute seziures in children - WHO ICTRP (CTRI/2013/10/004081). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004081	CTRI/2013/10/004081	A1	A1
4715	NON FUNDED (2014): NIL - Efficacy of parenteral phenytoin, valproate and levetiracetam in the treatment of convulsive status epilepticus: a randomized controlled study - - - WHO ICTRP (CTRI/2014/10/005141). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/10/005141	CTRI/2014/10/005141	A1	A1
4716	Ajanta Pharma Ltd (2015): APL/CT/10/051;Version no.:3.0 dated 24.11.2014 - A Clinical Trial to Study the Efficacy, Safety and Tolerability of Brinzolamide 10 mg in Combination with Timolol Maleate 5mg Ophthalmic Suspension Vs. Dorzolamide 20mg plus Timolol Maleate 5mg Eye Drops for the Treatment of Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension - WHO ICTRP (CTRI/2015/07/005976). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005976	CTRI/2015/07/005976	A1	A1
4717	KG Hospital and Postgraduate Research Institute (2015): NIL - Impact of Pharmacist Led Intervention Study (PLIS)-Trial on Improving Bone Health of Epileptic Women - WHO ICTRP (CTRI/2015/08/006103). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/08/006103	CTRI/2015/08/006103	A1	A1
4718	NON FUNDED (2016): NIL - To compare the efficacy of sodium valproate (SVA) and levetiracetam (LVM) following initial lorazepam in convulsive status epilepticus in elderly: A prospective randomized study - WHO ICTRP (CTRI/2016/05/006932). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006932	CTRI/2016/05/006932	A1	A1
4719	Department of Pharmacology Government Medical College Bhavnagar (2016): NIL - Ã¢??Therapeutic Drug Monitoring of Phenytoin, - WHO ICTRP (CTRI/2016/10/007381). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/10/007381	CTRI/2016/10/007381	A1	A1
4720	Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education Research JIPMER (2016): NIL - Comparative effect of liquid and solid oral formulations of common antiepileptic drugs on the management of epilepsy in children - CELSAE - WHO ICTRP (CTRI/2016/12/007602). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/12/007602	CTRI/2016/12/007602	A1	A1
4721	Christian Medical College Vellore (2017): NIL - A randomized trial comparing the effect of sodium valproate with phenytoin for traumatic brain injury induced delirium	CTRI/2017/03/008058	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	when used as a prophylactic antiepileptic. - WHO ICTRP (CTRI/2017/03/008058). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/03/008058			
4722	Ratul Banerjee (2017): NIL - A prospective, randomised, comparative study of efficacy and safety among sodium valproate, topiramate and flunarizine plus propranolol combination in migraine prophylaxis in a tertiary care hospital in west bengal - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009074). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009074	CTRI/2017/07/009074	A1	A1
4723	Intas Pharmaceuticals Ltd (2017): 365-15, Version: 4.0, Date: 15/05/2017 - A DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED, - WHO ICTRP (CTRI/2017/07/009163). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009163	CTRI/2017/07/009163	A1	A1
4724	Dr Vikas Sohanlal Sharma (2017): NIL - A comparative study of efficacy and safety of sodium valproate versus propranolol in prophylaxis of common migraine headache without aura - a randomized, prospective, parallel, open label study - WHO ICTRP (CTRI/2017/10/010241). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/10/010241	CTRI/2017/10/010241	A1	A1
4725	All India Institute of Medical Sciences (2017): NIL - Effect of oral valproic acid in end stage glaucoma - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010510). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010510	CTRI/2017/11/010510	A1	A1
4726	NONE (2017): NIL - Open label randomised comparison of levetiracetam and sodium valproate monotherapy in childhood epilepsy - WHO ICTRP (CTRI/2017/11/010605). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/11/010605	CTRI/2017/11/010605	A1	A1
4727	Department of Science and Technology (2018): NIL - Effect of antiepileptic drugs on bone in women: role of Wnt - WHO ICTRP (CTRI/2018/02/012232). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/02/012232	CTRI/2018/02/012232	A1	A1
4728	Dr N Caroline devakirubai (2018): NIL - A Randomized Controlled Trial To Study The Effect Of Pyridoxine As Adjuvant In Prophylaxis Of Migraine. - WHO ICTRP (CTRI/2018/07/014731). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/07/014731	CTRI/2018/07/014731	A1	A1
4729	Dr Abhinav Aggarwal (2019): NIL - Levetiracetam vs Valproic acid as monotherapy for prevention of recurrent seizures in childhood Neurocysticercosis - A Randomised open labelled trial - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/017368).	CTRI/2019/01/017368	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/017368			
4730	Gujarat Cancer Society Medical College Hospital and Research Centre (2019): NIL - Association of Thrombocytopenia with Valproic Acid Treatment: A Follow-up Study - WHO ICTRP (CTRI/2019/02/017552). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017552	CTRI/2019/02/017552	A1	A1
4731	Director (2019): NIL - Assessment of tumor markers; CA-19-9, CEA,CA125, CA242 for early diagnosis and predicting prognosis in gall bladder cancer patient - WHO ICTRP (CTRI/2019/03/018064). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018064	CTRI/2019/03/018064	A1	A1
4732	Rishikul Campus (2019): NIL - A clinical study to evaluate the efficacy of Nagarksheera Nasya in the management of Ardhavabhedaka w.s.r. to Migraine - WHO ICTRP (CTRI/2019/03/018113). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018113	CTRI/2019/03/018113	A1	A1
4733	JIPMER (2019): JIP/IEC/2018/378V2.0 DATED 26.12.2018 - Comparison of the efficacy of sodium valproate with levetiracetam in controlling seizure in the age group of 2 to 18 years, a randomised control trial. - WHO ICTRP (CTRI/2019/04/018520). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018520	CTRI/2019/04/018520	A1	A1
4734	Dr Mathews Joseph Panicker (2019): NIL - Ã¢??Oral Acetazolamide for Sodium Valproate induced weight gain in Bipolar Affective Disorder - An open label studyÃ¢?? - WHO ICTRP (CTRI/2019/05/019075). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019075	CTRI/2019/05/019075	A1	A1
4735	TMC Research Administration Council (2019): CL/042/0819/STU - Version: 1 of 12th August 2019 - A Phase 2 Randomized Controlled Trial To Evaluate The Role Of Modified C.O.M.B.A.T Maintenance - WHO ICTRP (CTRI/2019/09/021213). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/09/021213	CTRI/2019/09/021213	A1	A1
4736	Dr Manash Ranjan Sahoo (2019): NIL - Comparative study between L-hook versus spatula electrode monopolar electrosurgery for separating gallbladder from liver bed in laparoscopic cholecystectomy: A Randomised Control Trial - WHO ICTRP (CTRI/2019/11/021851). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/021851	CTRI/2019/11/021851	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4737	JIPMER (2020): NIL - Efficacy of sodium valproate in combination with oral etoposide in platinum resistant ovarian cancer (VEPROC): a phase 2, single arm, prospective study - VEPROC - WHO ICTRP (CTRI/2020/01/022781). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022781	CTRI/2020/01/022781	A1	A1
4738	Department of psychiatry Government medical college and hospital sector Chandigarh (2020): NIL - Quantitative Electroencephalography as a predictor of treatment Response to Divalproex sodium versus Lithium in Bipolar affective disorder - WHO ICTRP (CTRI/2020/02/023566). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023566	CTRI/2020/02/023566	A1	A1
4739	National institute of ayurveda jorawar singh gate amer road Jaipur (2020): NIL - Role of Ayurvedic medicines on carcinoma Gall bladder after conventional anti cancer therapy : A Randomised control trial - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023912). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023912	CTRI/2020/03/023912	A1	A1
4740	Jawaharlal Institute Post Graduate Medical Education and Research (2020): NIL - Efficacy of weekly paclitaxel in combination with daily oral sodium valproate in relapsed and refractory lymphoma patients- A phase II study - WHO ICTRP (CTRI/2020/08/026992). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/026992	CTRI/2020/08/026992	A1	A1
4741	University of Maryland, Baltimore (2018): HP-00066222 - Pharmacokinetics of Antiepileptic Drugs in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy - WHO ICTRP (NCT03632915). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03632915	NCT03632915	A4	A4
4742	University of Colombo (0-09): - A Bioequivalence study on the innovator and a generic brand of enteric coated 200mg tablets of sodium valproate, in healthy volunteers - WHO ICTRP (SLCTR/2014/026). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2014/026	SLCTR/2014/026	A1	A1
4743	UniversitÃ¤tsklinikum Freiburg (2011): 2009-009916-33 4036719 76/10 NCT00867672 - Prospective randomized multicenter phase II trial of low-dose decitabine (DAC) administered alone or in combination with the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) and all-trans retinoic acid (ATRA) in patients > 60 years with acute myeloid leukemia who are ineligible for induction chemotherapy - DECIDER Trial - WHO ICTRP (DRKS00000733). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000733	DRKS00000733	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4744	UniversitÃ¤tsmedizin GÃ¶ttingen (2017): 17/11/16 2013-004187-56 EUCTR2013-004187-56-DE - International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group - WHO ICTRP (DRKS00012806). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012806	DRKS00012806	A1	A1
4745	Psychiatrische UniversitÃ¤tsklinik ZÃ¼rich (2016): KEK-ZH-Nr. 2014-0647 - A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-arm study on the impact of Valproic acid and Pregabalin on approach/avoidance behaviour in healthy individuals - AAAX2 - WHO ICTRP (DRKS00010230). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010230	DRKS00010230	A1	A1
4746	Rijnstate Hospital, Arnhem, The Netherlands (2019): 2016-0828 - A novel abdominal wall entry suction device to increase Veress needle safety: a prospective pilot study - WHO ICTRP (DRKS00017639). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00017639	DRKS00017639	A1	A1
4747	Heinrich-Heine University, Duesseldorf (2012): NCT00977132 Valena-Study - Phase II Study for the Determination of Efficacy and Tolerability of the Combination of Valproic Acid and Lenalidomide in the Treatment of Patients With Myelodysplastic Syndrome With Favorable Risk Profile - VALENA - WHO ICTRP (DRKS00003757). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003757	DRKS00003757	A1	A1
4748	SUNOVION PHARMACEUTICALS INC., (2011): - A RANDOMIZED, 6 WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, FLEXIBLE-DOSE, PARALLEL-GROUP STUDY OF LURASIDONE ADJUNCTIVE TO LITHIUM OR DIVALPROEX SUBJECTS DEMONSTRATING NON-RESPONSE TO TREATMENT WITH LITHIUM OR DIVALPROEX ALONE. - WHO ICTRP (PER-033-11). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-033-11	PER-033-11	A1	A1
4749	TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTER, INC., (2013): - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PAHSE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE A DAY, TAK-375 (RAMELTEON) TABLET FOR SUBLINGUAL ADMINISTRATION (TAK-375SL TABLET) 0.1, 04, AND 0.8 MG AS ADJUNCTIVE THERAPY IN THE TREATMENT O ACUTE DEPRESSIVE EPISODES ASSOCIATED WITH BIPOLAR 1 DISORDER IN ADULT SUBJECTS - WHO ICTRP (PER-123-12). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-123-12	PER-123-12	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4750	Maulana Azad Medical College (2020): - EFFECT OF DAILY VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON VITAMIN D LEVELS AT 3 MONTHS IN CHILDREN WITH EPILEPSY RECEIVING SODIUM VALPROATE MONOTHERAPY - WHO ICTRP (TCTR20200621002). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20200621002	TCTR20200621002	A1	A1
4751	Azad Islamic University (2016): - Comparison of the therapeutic effects of levetiracetam and sodium valproate on the containment of migraine headaches - WHO ICTRP (TCTR20161213001). Stand des Eintrags: 05.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20161213001	TCTR20161213001	A1	A1
4752	Faculdade Anhanguera de Campinas - unidade 3 - Campinas, SP, Brazil (2015): CAAE: 41668115.9.0000.5372 NÃºmero do parecer: 1.000.828 - Kinesio taping for pregnancy lumbar pain: randomized controlled trial - WHO ICTRP (RBR-4d6wyn). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4d6wyn	RBR-4d6wyn	A1	A1
4753	Universidade Federal de Santa Maria- UFSM - Santa Maria, RS, Brazil (2016): 1.576.828 (CEP) 55236416.4.0000.5346 (CAAE) - Association of monomers as an alternative for the treatment of dentin hypersensitivity: a randomized clinical trial - WHO ICTRP (RBR-5dnmsk). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5dnmsk	RBR-5dnmsk	A1	A1
4754	Hospital Infantil Albert Sabin - Fortaleza, CE, Brazil (2016): 1.386.007 30166714.8.0000.5042 - Clinical trial of valproic acid with radiochemotherapy for diffuse pontine intrinsic glioma patients - VALKYRIE: Valproic acid with radiochemotherapy for DIPG - WHO ICTRP (RBR-7ygspd). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-7ygspd	RBR-7ygspd	A1	A1
4755	UNESP, Universidade Estadual Paulista JÃºlio de Mesquita Filho, CÃ¢mpus de MarÃlia - Faculdade de Filosofia e CiÃªncias, FFC - MarÃlia, SP, Brazil (2018): 1.939.828 63933316.4.0000.5406 - The influence of Pelvic Floor Muscle Training in Postural Control of elderly women - WHO ICTRP (RBR-4rxhd4). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4rxhd4	RBR-4rxhd4	A1	A1
4756	Faculdade Centro de Pesquisa SÃ£o Leopoldo Mandic - Campinas, SP, Brazil (2018): 1.828.452 CAAE: 59321816.1.0000.5374 - Combined, At-home and In-Office Dental Bleaching: efficacy, clinical parameters follow-up and enamel evaluation of calcium and phosphorus concentrations - WHO ICTRP (RBR-9d5n4g). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9d5n4g	RBR-9d5n4g	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4757	Universidade Federal do PiauÃ - Picos, PI, Brazil (2018): NÃºmero do CAAE: 58598016.0.0000.8057 NÃºmero do Parecer do CEP: 1.811.828 - Effect of Educational Intervention to foot self-care of the elderly with Diabetes Mellitus - WHO ICTRP (RBR-78zr5h). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-78zr5h	RBR-78zr5h	A1	A1
4758	Universidade de BrasÃlia, Faculdade de CeilÃ¢ndia (UNB/FCE) - BrasÃlia, DF, Brazil (2019): 2.636.334/2018 82559418.5.0000.8093 - Study of the feasibility, safety and short-term results of the therapeutic use of cannabidiol (CBD) in the treatment of cocaine dependence in the form of crack - WHO ICTRP (RBR-4stgs8). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4stgs8	RBR-4stgs8	A1	A1
4759	Universidade Federal de SÃ£o Paulo - SÃ£o Paulo, SP, Brazil (2020): 3.828.059 CAAE: 27683219.1.0000.5505 - Use of Isoinertial Training at the Height of the Vertical Jump - WHO ICTRP (RBR-4wjnm9). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-4wjnm9	RBR-4wjnm9	A1	A1
4760	Booali Daroo pharmaceutical company (9-27): - A comparative survey of the Sodium valproate and Sodae herbal capsule effects on migraine pain - WHO ICTRP (IRCT20200126046272N3). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200126046272N3	IRCT20200126046272N3	A1	A1
4761	University of Birmingham (2018): 2017-001215-37 37502 NCT03717909 - A pivotal, international, randomised, double-blind, efficacy and safety trial of sodium valproate in paediatric and adult patients with Wolfram Syndrome - WHO ICTRP (ISRCTN10176118). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10176118	ISRCTN10176118	A1	A1
4762	University of Liverpool (2012): ISRCTN30294119 UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - WHO ICTRP (2012-001884-64). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001884-64-GB	2012-001884-64	A1	A1
4763	Shanghai Mental Health Center (2018): 81171272 - Disturbance of Plasma Cytokine Parameters in Clozapine-Resistant Treatment-Refractory Schizophrenia (CTRS) and Their Association With Combination Therapy - WHO ICTRP (NCT03652974). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03652974	NCT03652974	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4764	Chong Kun Dang Pharmaceutical (2020): A86_06BE2007 - An Open Label, Randomized, Single Dose, 2-sequence, 4-period, Cross-over Clinical Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of CKD-348 With Co-administration of CKD-828, D097 and D337 in Healthy Adult Volunteers - WHO ICTRP (NCT04587206). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04587206	NCT04587206	A1	A1
4765	Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands (2019): - Improving Treatment Options for Somatostatin Type 2 Receptor Negative Neuroendocrine Tumor Patients - WHO ICTRP (NL7726). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL7726	NL7726	A1	A1
4766	Prof.dr. O.F. Brouwer (2013): - Double-blind randomized trial comparing efficacy, safety and tolerance between Levetiracetam monotherapy and Valproic acid monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. - WHO ICTRP (NTR3784). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3784	NTR3784	A1	A1
4767	sponsor:ZonMW (2011): - PHASE I-II STUDY OF GEMCITABINE (GCB) AND VALPROIC ACID(VPA) PLUS VALGANCICLOVIR(GCV) IN PATIENTS WITH ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA(NPC). - WHO ICTRP (NTR2740). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2740	NTR2740	A1	A1
4768	Leiden University Medical Center (2017): - Seizure Treatment IN Glioma (STING): comparing a treatment strategy with levetiracetam versus treatment with valproic acid in glioma patients with a first seizure - WHO ICTRP (NTR6735). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6735	NTR6735	A1	A1
4769	Centre for human drug research (2017): - Randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, four-way crossover single dose - WHO ICTRP (NTR6824). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6824	NTR6824	A2	A2
4770	Eisai GmbH (2005): ZNS-D-04-001 - Randomized trial to assess efficacy and safety of an add-on treatment with zonisamide in adults with focal epileptic seizures with or without secondary generalization - WHO ICTRP (2005-000260-57). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000260-57-DE	2005-000260-57	A5	A5
4771	Eisai Limited (2007): E2090-E044-315 - A double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures - WHO ICTRP (2007-003557-91). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff:	2007-003557-91	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003557-91-DE			
4772	Eisai Limited (2008): E2090-E044-318 - Open label Extension Study Following Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Myoclonic Seizures associated with Idiopathic Generalized Epilepsy - WHO ICTRP (2007-006696-36). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006696-36-HU	2007-006696-36	A5	A5
4773	Eisai Limited (2008): E2090-E044-316 - Open Label Extension Study Following Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide in Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures - WHO ICTRP (2007-006695-10). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006695-10-HU	2007-006695-10	A1	A1
4774	Eisai Limited (2007): E2090-E044-310 - A randomized, multi-centre, double-blind study, to compare the efficacy and safety of zonisamide and carbamazepine as monotherapy, in newly diagnosed partial epilepsy - MAZE - WHO ICTRP (2006-000156-40). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000156-40-SE	2006-000156-40	A1	A1
4775	Eisai Limited (2008): E2090-E044-314 - A randomized, double-blind extension study to assess long-term safety and to explore long-term efficacy of zonisamide as monotherapy in newly diagnosed partial epilepsy - WHO ICTRP (2008-001159-23). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001159-23-GB	2008-001159-23	A1	A1
4776	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-313 - 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. - WHO ICTRP (2007-000198-53). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000198-53-HU	2007-000198-53	A1	A1
4777	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-406 - A multicentre, randomised, active comparator, parallel group study to compare the effect on cognition of adjunctive therapy with zonisamide versus sodium valproate. - COGZ - WHO ICTRP (2007-005313-19). Stand des Eintrags: 02.08.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005313-19-HU	2007-005313-19	A3	A3
4778	Eisai Limited (2007): E2090-E044-317 - 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. - WHO ICTRP (2007-003556-10). Stand des	2007-003556-10	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Eintrags: 02.10.2012. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003556-10-DE			
4779	Eisai Ltd (2008): E2090-E044-402 - A randomised, double blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and explore the efficacy of zonisamide as add-on therapy in elderly patients with refractory partial seizures. - AZTEC - WHO ICTRP (2006-002516-10). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002516-10-DE	2006-002516-10	A7	A7
4780	The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg (2009): Zon-001 - N/A - Effect of zonisamide-induced weight reduction compared to nCPAP in patients with sleep apnoea - WHO ICTRP (2009-015859-24). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015859-24-SE	2009-015859-24	A1	A1
4781	Eisai s.r.l. (2009): E2090-E039-401 - A superiority, randomized, open-label, multi-center study to compare the efficacy and safety of adjunctive zonisamide vs replacement with zonisamide of the last added antiepileptic drug in patients with partial onset seizures. - ADONE study - Add-ON vs rEplacement - WHO ICTRP (2009-010895-64). Stand des Eintrags: 01.03.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010895-64-IT	2009-010895-64	A3	A3
4782	UCL-INSTITUTE OF CHILD HEALTH (2008): 07NR07 - THE IMPACT OF REDUCING OVERTREATMENT ON QUALITY OF LIFE IN CHILDREN - WHO ICTRP (2007-003834-40). Stand des Eintrags: 02.06.2013. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003834-40-GB	2007-003834-40	A1	A1
4783	Eisai Ltd (2007): E2090-E044-312 - A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to - WHO ICTRP (2006-002515-27). Stand des Eintrags: 07.10.2014. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002515-27-BE	2006-002515-27	A1	A1
4784	Eisai Inc. (2003): AN46046-304 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Parallel Group Study to Establish Dose-Response, Safety, and Efficacy of Zonegran (Zonisamide) as Monotherapy in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy - WHO ICTRP (NCT00056576). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00056576	NCT00056576	A1	A1
4785	Eisai Korea Inc. (2005): E2090-S082-403 - A Multicenter Comparative Trial of Zonisamide and Topiramate as Initial Monotherapy in Untreated Epilepsies - WHO ICTRP (NCT00154076). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00154076	NCT00154076	A3	A3

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4786	Tuscaloosa Research & Education Advancement Corporation (2005): TREAC Zonegran for Weight Loss - Zonegran for the Treatment of Weight Gain Associated With Psychotropic Medication Use: A Placebo-Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT00203450). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00203450	NCT00203450	A1	A1
4787	Lindner Center of HOPE (2005): 51-345-740 - Zonegran in the Treatment of Binge Eating Disorder Associated With Obesity: A Single Center, Double-Blind, Placebo-controlled, Flexible-Dose Study in Outpatients - WHO ICTRP (NCT00221442). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00221442	NCT00221442	A1	A1
4788	VA Greater Los Angeles Healthcare System (2005): 0030 - Novel Therapies for Essential Tremor - Zonisamide Pilot Study - WHO ICTRP (NCT00223743). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00223743	NCT00223743	A1	A1
4789	University of Pittsburgh (2005): EISAI 51-345-749 - Zonisamide for Fibromyalgia & Migraine - WHO ICTRP (NCT00259636). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00259636	NCT00259636	A1	A1
4790	North Shore Long Island Jewish Health System (2006): 02.08.035 - Open Label Study of Zonisamide in the Treatment of Epilepsy in Patients With Mental Retardation / Developmental Disabilities - WHO ICTRP (NCT00298818). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00298818	NCT00298818	A1	A1
4791	Orexigen Therapeutics, Inc (2006): ZB 201 - A Dose Parallel, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of Multiple Regimens of the Combination of Zonisamide CR Plus Bupropion SR in the Treatment of Subjects With Uncomplicated Obesity - WHO ICTRP (NCT00339014). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00339014	NCT00339014	A1	A1
4792	Lindner Center of HOPE (2006): 06-06-14-01 F1D-MC-X269 - A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Zonisamide to Prevent Olanzapine-Associated Weight Gain - WHO ICTRP (NCT00363376). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00363376	NCT00363376	A1	A1
4793	Mylan Pharmaceuticals (2008): ZONI-0375 - Single-Dose Food In Vivo Bioequivalence Study of Zonisamide Capsules (100 mg; Mylan) to ZonegranÂ® Capsules (100 mg; Elan) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00649714). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649714	NCT00649714	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4794	Mylan Pharmaceuticals (2008): ZONI-0374 - Single-Dose Fasting In Vivo Bioequivalence Study of Zonisamide Capsules (100 mg; Mylan) to ZonegranÂ® Capsules (100 mg; Elan) in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT00650052). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650052	NCT00650052	A1	A1
4795	Eisai Inc. (2008): E2090-E044-407 - Post-authorization, Observational and Prospective Follow up Study to Evaluate Effectiveness and Tolerability of Zonisamide as Adjunctive Therapy in Patients With Partial Onset Seizures Treated With Two Antiepileptic Drugs - WHO ICTRP (NCT00659958). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00659958	NCT00659958	A5	A5
4796	Orexigen Therapeutics, Inc (2008): ZB-202 - A Phase IIB, Multi-Center, Dose-Parallel, Randomized, Double-Blind, Monotherapy and Placebo-Controlled Safety and Efficacy Study of Zonisamide SR Plus Bupropion SR Combination Therapy in Subjects With Obesity - WHO ICTRP (NCT00709371). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00709371	NCT00709371	A1	A1
4797	Orexigen Therapeutics, Inc (2008): OZ-101 - A Proof of Concept, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled, Study of Zonisamide Sustained Release (SR) 360 mg Versus Placebo in the Prevention of Weight Gain Associated With Olanzapine Therapy for Psychosis - WHO ICTRP (NCT00734435). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00734435	NCT00734435	A1	A1
4798	University of South Alabama (2008): 07-185 - Cognitive Side Effects of Commonly Prescribed Medications in Pediatric Migraine - WHO ICTRP (NCT00777218). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777218	NCT00777218	A1	A1
4799	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): 40577 - A Randomized. Single-Dose, Two-Way Crossover Relative Bioavailability Study of Zonisamide Formulations in Fasted Normal, Healthy Men and Women - WHO ICTRP (NCT01161966). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161966	NCT01161966	A1	A1
4800	Dr. Reddy's Laboratories Limited (2010): 40578 - A Randomized. Single-Dose, Two-Way Crossover Relative Bioavailability Study of Zonisamide Formulations in Normal, Healthy Men and Women Following a Standard Meal - WHO ICTRP (NCT01161979). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161979	NCT01161979	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4801	Eisai Inc. (2011): EIL/ZONE/CT01/2010 - Evaluation of Safety and Efficacy of Zonisamide in Adult Patients With Partial, Generalized and Combined Seizures: An Open Labeled, Non-comparative, Observational Study - WHO ICTRP (NCT01283256). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283256	NCT01283256	A1	A1
4802	GlaxoSmithKline (2012): 115049 - Systematic Review: Retigabine for Adjunctive Therapy in Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01587339). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01587339	NCT01587339	A2	A2
4803	Eisai Inc. (2010): E2090-E039-401 - An Open-label, Randomized, Multi-centre, Superiority Study to Compare, in Patients With Partial Onset Seizures, the Efficacy and Safety of Adjunctive Zonisamide vs Replacement With Zonisamide of the Last Added Antiepileptic Drug - WHO ICTRP (NCT01630057). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01630057	NCT01630057	A1	A1
4804	Mazandaran University of Medical Sciences (2013): ZEPD-1091 - Randomized Double Blind Placebo-controlled Study of Zonisamide Effectiveness in Early Parkinson Disease - WHO ICTRP (NCT01766128). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766128	NCT01766128	A1	A1
4805	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2013): P091104 - Comparative Study of the Efficiency of Zonisamide in Myoclonus Dystonia: A Monocentric , Randomized in Cross Over and Double Blind Study Versus Placebo Study - WHO ICTRP (NCT01806805). Stand des Eintrags: 04.05.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01806805	NCT01806805	A1	A1
4806	Elan Pharmaceuticals (2002): ELN-345-509 - Open-label Adjunctive Zonisamide for Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT00047567). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00047567	NCT00047567	A1	A1
4807	Elan Pharmaceuticals (2003): AN46046-228 - A Double-Blind, Randomized, Multicenter, Parallel Dose Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Zonisamide 150 mg and 300 mg Per Day and Placebo in Subjects With Migraine Headache - WHO ICTRP (NCT00055484). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00055484	NCT00055484	A1	A1
4808	Duke University (2006): 1R01DK067352 Pro00005514 R01DK067352 - Zonisamide for Weight Reduction in Obese Adults - WHO ICTRP (NCT00275834). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00275834	NCT00275834	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4809	Eisai Inc. (2006): E2090-AS886-202 - A Study for Evaluating the Efficacy and Safety of Zonisamide and Lamotrigine (Lamictal) for Subjects With Refractory Simple Partial, Complex Partial or Partial With Secondary Generalized Seizures - WHO ICTRP (NCT00292461). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292461	NCT00292461	A3	A3
4810	Eisai Inc. (2006): E2090-AS086-311 - A Multicenter, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zonisamide in the Treatment of Partial Seizures - WHO ICTRP (NCT00327717). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327717	NCT00327717	A2	A2
4811	Eli Lilly and Company (2006): 10768 F1D-US-HGMM - The Assessment of the Safety, Efficacy, and Practicality of an Algorithm Including Amantadine, Metformin and Zonisamide for the Prevention of Olanzapine-Associated Weight Gain in Outpatients With Schizophrenia - WHO ICTRP (NCT00401973). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00401973	NCT00401973	A1	A1
4812	Boston University (2006): H-25544 - The Effects of Zonisamide on Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00406692). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406692	NCT00406692	A1	A1
4813	UConn Health (2008): 06-113-1 M01RR006192 P50AA003510 - Zonisamide vs. Placebo in the Treatment of Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT00595556). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00595556	NCT00595556	A1	A1
4814	Loma Linda University (2008): OSR#53157 - Pilot Study of Zonisamide in the Treatment of Essential Tremor - WHO ICTRP (NCT00616343). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00616343	NCT00616343	A1	A1
4815	Mutual Pharmaceutical Company, Inc. (2008): R04-1376 - A Relative Bioavailability Study of 100 mg Zonisamide Capsules Under Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00685139). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00685139	NCT00685139	A1	A1
4816	Mutual Pharmaceutical Company, Inc. (2008): R04-1377 - A Relative Bioavailability Study of 100 mg Zonisamide Capsules Under Non-Fasting Conditions - WHO ICTRP (NCT00687167). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00687167	NCT00687167	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4817	Pfizer (2009): A0081144 LICEO STUDY - Liceo Study: A Prospective, Observational Study On The Effectiveness Of New Antiepileptic Drugs As First Bitherapy In The Daily Clinical Practice - WHO ICTRP (NCT00855738). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00855738	NCT00855738	A5	A5
4818	Boston Medical Center (2009): 1R01AA015923 NIAAA-CIR-AA015923 P60AA013759 - A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Design Trial of; Levetiracetam, Zonisamide, Topiramate, and Placebo Control for the Treatment of Alcohol Dependent Subjects. - WHO ICTRP (NCT00862563). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00862563	NCT00862563	A1	A1
4819	Eisai Korea Inc. (2010): E2090-S082-404 - A Multi-center Comparative Trial of Low and High Dose Zonisamide in Children as Monotherapy - WHO ICTRP (NCT01127165). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127165	NCT01127165	A1	A1
4820	Eisai Korea Inc. (2010): E2090-S082-405 - Comparative Study of Zonisamide and Carbamazepine as an Initial Monotherapy: Efficacy and Safety Evaluation - WHO ICTRP (NCT01127256). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01127256	NCT01127256	A2	A2
4821	Eisai Korea Inc. (2010): E2090-S082-409 - A Korean Open-label, Multi-center, Community-based Trial Assessing the Efficacy and Safety of Zonisamide as Adjunctive Therapy in Patients With Uncontrolled Partial Epilepsy - WHO ICTRP (NCT01140867). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01140867	NCT01140867	A5	A5
4822	Yale University (2011): K23AA017689 VACT MIRECC ZNS-BP - Zonisamide for Heavy Drinkers With Bipolar Disorder - WHO ICTRP (NCT01566370). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01566370	NCT01566370	A1	A1
4823	Boston University (2006): H-25360 - Alcohol Self Administration Laboratory - WHO ICTRP (NCT00398918). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00398918	NCT00398918	A1	A1
4824	Johns Hopkins University (2010): R01DA027065 - Effect of Zonisamide on Cocaine Reinforcement, Craving, and Relapse - WHO ICTRP (NCT01137890). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137890	NCT01137890	A1	A1
4825	Washington University School of Medicine (2014): NIHL2014 - Zonisamide and Methylprednisolone to Prevent Noise-induced Temporary Hearing Loss - WHO ICTRP (NCT02049073). Stand des Eintrags: 01.12.2017.	NCT02049073	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049073			
4826	The Cooper Health System (2017): 15-179 - An Open-Label Tolerability and Exploratory Efficacy Study of Zonisamide for Dyskinesias in Parkinson's Disease - WHO ICTRP (NCT03034538). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03034538	NCT03034538	A1	A1
4827	Johns Hopkins University (2012): NA_00074143 R21DA034164 - Zonisamide Augmentation of Varenicline Treatment for Smoking Cessation - WHO ICTRP (NCT01685996). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685996	NCT01685996	A1	A1
4828	Isfahan University Of Medical Sciences and Health Services (): - The Study of efficacy and tolerability of adjunctive therapy with Zonisamide in adulthood intractable epilepsy - WHO ICTRP (IRCT138811153278N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT138811153278N1	IRCT138811153278N1	A3	A3
4829	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences (7-13): - Zonisamide for prevention of Atypical (Second generation) antipsychotics associated weight gain in schizophrenia : A double- blind, placebo controlled trial - WHO ICTRP (IRCT201103283930N5). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201103283930N5	IRCT201103283930N5	A1	A1
4830	Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (1-28): - Zonisamide versus Topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial - WHO ICTRP (IRCT201011075117N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT201011075117N1	IRCT201011075117N1	A1	A1
4831	Shahid Beheshti University of Medical Science (0-09): - Efficacy of Zonisamide in the treatment - WHO ICTRP (IRCT2012091210508N2). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012091210508N2	IRCT2012091210508N2	A1	A1
4832	Shahid Beheshti University of Medical Science (0-20): - Comparisson of the effect of Zonisamide and Pregabalin as adjunctive therapy in control of interactable epilepsy in children - WHO ICTRP (IRCT2012091210508N4). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2012091210508N4	IRCT2012091210508N4	A1	A1
4833	Eisai Inc. (2013): E2090-E044-410 - An Open-label, Multi-centre, Multi-national Post-marketing Non-interventional Observational Study of the Use of Zonisamide (ZNS) in the Adjunctive Treatment of Adult Patients With Partial Onset Seizures Treated With One Antiepileptic Drug (AED) as Baseline Medication - WHO ICTRP (NCT01830868). Stand	NCT01830868	A5	A5

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830868			
4834	Food and Drug Administration (FDA) (2016): 15-107D HHSF223201400188C - Characterization of Epilepsy Patients At-risk for Adverse Outcomes Related to Switching Antiepileptic Drug Products: BEEP 2b Study - WHO ICTRP (NCT02707965). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707965	NCT02707965	A3	A3
4835	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. (): - A double-blind confirmatory study for AD-810N (zonisamide) in patients with Parkinson's disease (Phase III) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-101198). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101198	JPRN-JapicCTI-101198	A1	A1
4836	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. (2012): - An Exploratory Study for AD-810N in Patients with Parkinsonism in Dementia with Lewy Bodies (Phase 2 study) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-122040). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-122040	JPRN-JapicCTI-122040	A1	A1
4837	Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. (): - Confirmatory Study for AD-810N in Patients with Parkinsonism in Dementia with Lewy Bodies.(Phase 3 study) - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152839). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152839	JPRN-JapicCTI-152839	A1	A1
4838	University of Tokyo Hospital (2012): - Exploratory research of the effect of single dose of medication on the motor cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers - Effects of single dose medicine on cortical excitability - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000008508). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008508	JPRN-UMIN000008508	A1	A1
4839	Department of Neurology, University of Yamanashi (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010371). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010371	JPRN-UMIN000010371	A1	A1
4840	National Center for Geriatrics and Gerontology (2013): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000010631). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010631	JPRN-UMIN000010631	A1	A1
4841	Hamamatsu University School of Medicine (2015): - Randomized, multicenter, open-label, comparative study on neuroprotective effects of zonisamide (Trerief), anti-parkinsonian drug, in patients with early Parkinson's disease: Evaluation by functional PET (positron emission tomography) images - Trerief Impact in PD PET Study (TIPPS) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000019524). Stand	JPRN-UMIN000019524	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019524			
4842	Department of Neurology, Toho University Omori Medical Center (2016): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000022342). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022342	JPRN-UMIN000022342	A1	A1
4843	Osaka Redcross Hospital (2016): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000022533). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022533	JPRN-UMIN000022533	A1	A1
4844	National Center for Geriatrics and Gerontology (2017): - - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000027312). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027312	JPRN-UMIN000027312	A1	A1
4845	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. (2005): - Double blind, parallel-group clinical study of AD-810N (zonisamide) for Parkinson's disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-050099). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-050099	JPRN-JapicCTI-050099	A1	A1
4846	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. (2007): - Double-blind, parallel-group confirmatory study of AD-810N (zonisamide) in patients with Parkinson's disease - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-070377). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-070377	JPRN-JapicCTI-070377	A1	A1
4847	Yale University (2013): 01641 1211011063 - Zonisamide in Addition to Enhanced Cognitive Processing Therapy-C (E-CPT-C) for Veterans With PTSD and Comorbid Alcohol Dependence - WHO ICTRP (NCT01847469). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01847469	NCT01847469	A1	A1
4848	Mario Negri Institute for Pharmacological Research (2018): STANDLOW - Efficacy and Tolerability of Low vs. Standard Daily Doses of Antiepileptic Drugs in Newly Diagnosed, Previously Untreated Epilepsy (STANDLOW). A Multicenter, Randomized, Single-blind, Parallel-group Trial - WHO ICTRP (NCT03689114). Stand des Eintrags: 07.10.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689114	NCT03689114	A1	A1
4849	Ehime University Graduate School of Medicine (2017): - The pharmacoepidemiological study of Zonisamide for Parkinson's disease - The pharmacoepidemiological study of Zonisamide for Parkinson's disease - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000026890). Stand des Eintrags: 05.11.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026890	JPRN-UMIN000026890	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
4850	Eisai Limited (2005): E2090-E044-401 - An open label study of Zonegran (zonisamide) in patients with partial onset seizures. - WHO ICTRP (2005-001982-33). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001982-33-GB	2005-001982-33	A5	A5
4851	Eisai Ltd (2007): Eisai Ltd: E2090-E044-310 - A randomized, multi-centre, double-blind study, to compare the efficacy and safety of zonisamide and carbamazepine as monotherapy, in newly diagnosed partial epilepsy - WHO ICTRP (ACTRN12607000142437). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000142437	ACTRN12607000142437	A1	A1
4852	Eisia G.C.D., Eisai Ltd. (2008): E2090- E044-315 - Efficacy and safety of adjuntice zonisamide in primary generalised tonic clonic seizures - WHO ICTRP (ACTRN12608000096358). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000096358	ACTRN12608000096358	A1	A1
4853	Eisai Ltd. (2008): E2090-E044-317 - placebo controlled adjunctive zonisamide in myoclonic seizures associated with idiopathic generalised epilepsy - WHO ICTRP (ACTRN12608000097347). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000097347	ACTRN12608000097347	A1	A1
4854	Eisai Ltd (2008): Eisai study Number E2090-E044-316 - Open label extension multicentere study to assess the efficacy and safety of adjunctive zonisamide in primary generalized tonic-clonic seizures. - WHO ICTRP (ACTRN12608000516381). Stand des Eintrags: 01.01.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000516381	ACTRN12608000516381	A5	A5
4855	Washimi Yukihiko (2019): UMIN000027312 - The efficacy of Zonisamide for BPSD in Dementia with Lewy bodies - The efficacy of Zonisamide for BPSD in Dementia with Lewy bodies - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs041180125). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180125	JPRN-jRCTs041180125	A1	A1
4856	Medical Corporation Abe Neurology Clinic (2016): - The effectiveness of motor and psychiatric symptoms for Parkinson's disease patients by switching from Dopamine agonist to Zonisamide or combining Dopamine agonist and Zonisamide. - The effectiveness of motor and psychiatric symptoms for Parkinson's disease patients by switching from Dopamine agonist to Zonisamide or combining Dopamine agonist and Zonisamide. - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000024859). Stand des Eintrags: 02.02.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024859	JPRN-UMIN000024859	A1	A1
4857	Pharmacotherapies for Alcohol and Substance Abuse Consortium (2017): AS140026-A4 W81XWh-15-2-0077 - Zonisamide as a New Treatment for Post-Traumatic Stress	NCT03376139	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Disorder and Co-Occurring Alcohol Use Disorder - WHO ICTRP (NCT03376139). Stand des Eintrags: 01.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03376139			
4858	Ouchi Yasuomi (2019): UMIN000019524 - Randomized, multicenter, open-label, comparative study on neuroprotective effects of zonisamide (Trerief), anti-parkinsonian drug, in patients with early Parkinson's disease: Evaluation by functional PET (positron emission tomography) images - TIPPS - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs041180070). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180070	JPRN-jRCTs041180070	A1	A1
4859	Boston University Charles River Campus (2016): 2R01AA015923-06 - Interdisciplinary Study of Two Novel Anticonvulsants in Alcoholism - WHO ICTRP (NCT02901041). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02901041	NCT02901041	A1	A1
4860	Ain Shams University (2019): MD282/2019 - Role of Zonisamide in Advanced Parkinson's Disease (PD) in Egyptian Population: Pilot Study - WHO ICTRP (NCT04182399). Stand des Eintrags: 02.05.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04182399	NCT04182399	A1	A1
4861	VA Office of Research and Development (2015): CLNA-003-14S ICX001012A - Effectiveness of Zonisamide in the Treatment of Alcohol Dependent Veterans - WHO ICTRP (NCT02368431). Stand des Eintrags: 08.06.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02368431	NCT02368431	A1	A1
4862	Virginia Commonwealth University (2016): 1605017700 7R01AA024466-04 HM20014185 - Zonisamide Treatment of Alcohol Use Disorder: an Evaluation of Efficacy and Mechanism of Action - WHO ICTRP (NCT02900352). Stand des Eintrags: 02.07.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02900352	NCT02900352	A1	A1
4863	Rose Research Center, LLC (2020): BuZonE - Zonisamide/Bupropion Effects on Switching to Electronic Cigarettes - WHO ICTRP (NCT04388319). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04388319	NCT04388319	A1	A1
4864	Ito Hidefumi (2019): UMIN000022533 - A comparative randomized study for the evaluation of the overlaying effect of Selegiline or Zonisamide over Levodopa in Parkinson's disease - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs051180098). Stand des Eintrags: 01.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180098	JPRN-jRCTs051180098	A1	A1
4865	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2017): NI17009HLJ - Population Pharmacokinetics of	NCT03196466	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	Antiepileptic in Pediatrics - WHO ICTRP (NCT03196466). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196466			
4866	Katsuno Masahisa (2020): - Study on efficacy and safety of zonisamide in at-risk subjects of Lewy body disease - NaT-PROBEi - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs041190126). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190126	JPRN-jRCTs041190126	A1	A1
4867	Eisai Limited (2010): E2090-E044-312 NCT00566254 - A double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of adjunctive Zonisamide in paediatric partial onset seizures - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000158). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000158	CTRI/2010/091/000158	A1	A1
4868	Eisai Pharmaceuticals India Private Limited. (2010): EIL/ZONE/CT01/010 - Evaluation of Safety and Efficacy of Zonisamide in Adult Patients with Partial, Generalized and Combined Seizures: An Open Labeled, Non-comparative, Observational Study - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/002925). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002925	CTRI/2010/091/002925	A1	A1
4869	Eisai Limited (2011): E2090-E044-313 NCT01136954 - 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. - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/000641). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000641	CTRI/2010/091/000641	A1	A1
4870	PGIMER (2013): NIL - Safety, Feasibility And Effectiveness Of Oral Zonisamide Monotherapy In Comparison With Intramuscular Adrenocorticotropic Hormone In Treatment NaÃƒÂ¯ve Infants With West Syndrome: A Preliminary Study - WHO ICTRP (CTRI/2013/07/003843). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/07/003843	CTRI/2013/07/003843	A2	A2
4871	Sun Pharmaceutical Industries Ltd (2019): NIL - Randomised Controlled Trial Comparing Efficacy of Zonisamide 25 mg given in addition to standard treatment with standard treatment alone in Tremor dominant ParkinsonÃ¢??s Disease- A Pilot study - WHO ICTRP (CTRI/2019/02/017634). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017634	CTRI/2019/02/017634	A1	A1
4872	Atul Goel (2019): NIL - Zonisamide as adjunctive treatment in Parkinson disease: a randomized double blind placebo control trial. - ZAP trial - WHO ICTRP (CTRI/2019/11/022095). Stand des Eintrags: 07.09.2020.	CTRI/2019/11/022095	A1	A1

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
	[Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/11/022095			
4873	Dr Reddys Laboratories Limited (2020): C18463, version no. 00, dated 18.03.2019 - A randomized, open-label, balanced, four-treatment, four-period, four-sequence, single-dose, crossover, comparative pharmacokinetics and bioavailability study of fixed dose combination test product (T) of Naltrexone Hydrochloride and Zonisamide Sustained Release Capsules 32mg/91mg of Dr. ReddyÃ¢??s Laboratories Ltd., India compared with R1 [Naltrexone Hydrochloride Tablets USP 50 mg of SpecGx LLC (Mallincknodt, Inc., USA)], R2 [Zonegran (Zonisamide) Capsule 100 mg of Concordia Pharmaceuticals Inc, Barbados, USA] and R3 [Co-administration of Naltrexone HCl: Naltrexone Hydrochloride Tablets USP 50 mg of SpecGx LLC (Mallincknodt Inc., USA) and Zonegran (Zonisamide) Capsule 100 mg of Concordia Pharmaceuticals Inc, Barbados] in normal healthy adult human subjects under fasting condition. - WHO ICTRP (CTRI/2020/03/023731). Stand des Eintrags: 07.09.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023731	CTRI/2020/03/023731	A1	A1
4874	Ikeda Manabu (2020): - Efficacy of adjunctive therapy of zonisamide versus increased dose of levodopa for motor symptom in DLB parkinsonism : a randomized, controlled, non-inferiority study. - DUEL - WHO ICTRP (JPRN-jRCTs051200054). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200054	JPRN-jRCTs051200054	A1	A1
4875	Department of Neurosurgery, Kyoto University Hospital (2012): - Clinical research on perioperative antiepileptic treatment for brain tumor cases - Clinical research on perioperative antiepileptic treatment for brain tumor cases - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000008606). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008606	JPRN-UMIN000008606	A1	A1
4876	University of Liverpool (2012): ISRCTN30294119 UoL000314(UoL) - A pragmatic randomised controlled trial comparing the effectiveness and cost effectiveness of levetiracetam and zonisamide versus standard treatments for epilepsy: a comparison of Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD-II) - WHO ICTRP (2012-001884-64). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 24.10.2020]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001884-64-GB	2012-001884-64	A1	A1

A1 – Population nicht wie definiert
A2 – Prüfintervention nicht wie definiert
A3 – Komparator nicht wie definiert
A4 – Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
A5 – Keine Studie im RCT-Design
A6 – Dauer der Erhaltungsphase < 12 Wochen
A7 – Keine Ergebnisse verfügbar; unzureichende Informationen zur Beurteilung der Studienmethodik

Nr.	Titel	Registernummer	Ausschlussgrund	
			DV	IV
A8 – Andere Sprache als Englisch oder Deutsch E – Eingeschlossen DV: Direkter Vergleich; IV: Indirekter Vergleich				

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-197 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 4-197 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-197 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Krauss et al. 2019 (C017)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von Epilepsie mit fokalen Anfällen (innerhalb der Baseline: mindestens 8 registrierten Anfällen mit maximal 25-tägiger anfallsfreien Phase) mit Cenobamat 100 mg/Tag, Cenobamat 200 mg/Tag oder Cenobamat 400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 26-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 mit den Studienarmen Cenobamat 100 mg/Tag, Cenobamat 200 mg/Tag, Cenobamat 400 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) mit optionaler Teilnahme an einer offenen Langzeitstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die anfängliche Anfangsdosis von Cenobamat im ursprünglichen Titrationsplan betrug 100 mg/Tag, mit wöchentlichen Inkrementen von 100 mg/Tag bis zur Zieldosis. Der geänderte Titrationsplan reduzierte die Anfangsdosis auf 50 mg/Tag und verlangsamte die Titrationsrate zur entsprechenden Zieldosis, um die Verträglichkeit zu verbessern
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 18 – 70 Jahren • Patienten mit einem Gewicht über ≥ 50 kg • Patienten mit fokaler Epilepsie, nach ILAE klassifiziert • Patienten, deren fokale Epilepsie trotz der Einnahme mindestens eines Antikonvulsivums in den letzten 2 Jahren unkontrolliert war • Patienten mit begleitender, antikonvulsiver Medikation (1-3 Antikonvulsiva) auf stabiler Dosierung mindestens 4 Woche vor dem Screening • Patienten, deren Diagnose der fokalen Epilepsie durch ein maximal 10 Jahre altes EEG oder MRT abgesichert war und gleichzeitig progressiv neuronale Erkrankungen ausschloss • Patienten, welche ein unauffälliges EKG vorweisen konnten • Patienten mit mindestens 8 oder mehr fokalen Anfällen (einfache Anfälle mit motorischer Komponente, komplexe Anfälle oder fokal zu bilateral tonisch-klonischer bzw. sekundär generalisierter Anfälle) während der Baseline-Phase (mit einem maximal anfallsfreien Zeitraum von weniger als 25 Tagen), darüber hinaus mussten Patienten mindestens drei dieser Anfälle während jeweils zwei aufeinanderfolgenden 4-Wochen Abschnitten der 8-Wochen Baseline-Phase haben, während sie auf 1-3 Antikonvulsiva eingestellt waren (Vagusnervstimulation wurde erlaubt und nicht als Antikonvulsivum gezählt, das Gerät musste jedoch mindestens

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5 Monate vor dem Screening implantiert und dessen Stimulationsparameter für mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn stabil gewesen sein) <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten, welche auf Diazepam eingestellt waren • Patienten, welche Phenytoin oder Phenobarbital innerhalb des Monats vor dem Screening eingenommen hatten (aufgrund möglicher Wechselwirkungen mit Cenobamat) • Patienten, welche Vigabatrin innerhalb des vorangegangenen Jahres eingenommen hatten, Felbamat für weniger als 18 aufeinanderfolgende Monate oder intermittierende Benzodiazepine mehr als einmal im Monat im vorangegangenen Monat • Patienten mit Status Epilepticus in den 3 Monaten vor dem Screening • Patienten mit klinisch signifikanter psychiatrischer Erkrankung oder Suizidversuchen in den vorangegangenen 6 Monaten • Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den vorangegangenen 2 Jahren • Patienten mit bekannter medikamenteninduzierter Überempfindlichkeit oder medikamentenbedingtem Hautausschlag, welcher eine Krankenhausbehandlung notwendig machte • Patienten mit antiepileptisch-assoziiertem Hautausschlag, Bindehaut oder Schleimhaut betreffend, oder mehr als ein makulopapulöser Ausschlag, der ein Ausstieg notwendig machte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	107 Studienorte in 16 Ländern (Australien, Bulgarien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Polen, Rumänien, Serbien, Südkorea, Spanien, Thailand, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Durchführung der Studie gemäß der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien der GCB, diese wurde von jedem unabhängigen Standort, deren unabhängiger Ethikkommission und Prüfungssauschuss (mit Erfüllung lokaler Bestimmungen) genehmigt. Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Registrierte Anfälle und Diagnose wurden vor Rekrutierung durch das Epilepsie-Konsortium begutachtet und bestätigt Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten 8 oder mehr fokale Anfälle (einfache Anfälle mit motorischer Komponente, komplexe Anfälle oder fokal zu bilateral tonisch-klonischer bzw. sekundär generalisierter Anfälle) mit einem maximal anfallsfreien Zeitraum von weniger als 25 Tagen haben musste, während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die 18-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in eine 6-wöchige Dosisfindungs- und 12-wöchige Erhaltungsphase auf. Innerhalb der Dosisfindungsphase begannen alle Patienten initial mit Cenobamat 50 mg/Tag, welches sukzessiv

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wöchentlich um 50 mg/Tag erhöht wurde, bis zur Zieldosis von 200 mg/Tag bzw. einem entsprechenden Placebo (Zusätzlich zur begleitenden, antikonvulsiven Medikation). Die Cenobamat 400 mg/Tag-Gruppe wurde nach Erreichen der 200 mg/Tag zwei weitere Titrationsphasen von je 100 mg/Woche durchgeführt, bis sie die finale Dosis erreicht hatten. Falls ein Patient eine Dosierung nicht tolerierte, konnte er auf die vorangegangene Dosierung zurückgestuft werden. Während der 12-wöchigen Erhaltungsphase erhielten die Patienten ihr maximal tolerierte Dosis des Studienmedikaments. Nach Abschluss der doppelblinden Phase konnten Patienten, die weiterhin die Studienberechtigung erfüllten, mit Ausnahme der Mindesthäufigkeit der Anfälle, an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von Epilepsie mit fokalen Anfällen (innerhalb der Baseline: mindestens 8 registrierten Anfällen mit maximal 25-tägiger anfallsfreien Phase) mit Cenobamat 100 mg/Tag, Cenobamat 200 mg/Tag oder Cenobamat 400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie (Levetiracetam 1000 mg/Tag oder Levetiracetam 3000 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der prozentualen Reduktion der 28-tägigen Anfallshäufigkeit von der Baseline-Phase zur 18-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase (primäres Wirksamkeitskriterium für US Food and Drug Administration), Responder-Rate (Prozentualer Anteil der Patienten, die ≥50 % Anfallsreduktion innerhalb der 12-wöchigen Erhaltungsphase gegenüber der Baseline-Phase) als primäres Wirksamkeitskriterium für die European Medicines Agency (EMA) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit während der 12-wöchigen Erhaltungsphase • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Responder-Rate während der 18-wöchigen doppelblinden Phase • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Responder-Raten 75% oder mehr, 90% oder mehr und 100 % oder weniger • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tages von der Baseline-Phase, nach Anfalltyp • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Cenobamat-Blutplasmakonzentrationen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen, die mit der Studienmedikation zusammenhingen und schwerer Nebenwirkungen (nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Medical Dictionary for Regulatory Activities) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Laborwerte, Vitalparameter) sowie allgemeiner physischer und neurologischer Untersuchungen (Inklusive EKG) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Columbia Suicide Severity Rating Scale **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Patienten führten ein tägliches Anfallstagebuch während der Baseline- und Behandlungsphase. Testung der Cenobamat-Blutplasmakonzentrationen durch Blutabnahme unter stationären Bedingungen zu den Wochen 10 und 14 während der Erhaltungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basierte auf Daten aus einer weiteren Studie mit adjuvanter Cenobamat (200 mg/Tag) Medikation bei Patienten mit unkontrollierten, fokalen Anfällen (YKP3089C013; NCT01397968). Bei angenommener Standardabweichung von 40% wie in YKP3089C013, wurde eine Stichprobengröße von 400 Patienten (100 pro Behandlungsgruppe) bei einer 80%igen Effektstärke einen 16%igen Unterschied (durchschnittlicher Unterschied, der in anderen Studien bezüglich fokalen Anfällen beobachtet wurde) in der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit zwischen den Cenobamat-Gruppen und der Placebo-Gruppe zu entdecken (bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, Testung durch t-test für unabhängige Variablen). Für das primäre Wirksamkeitskriterium (Responder-Rate) der EMA wurde keine separate Powertestung durchgeführt. Mögliche Verluste zum Follow-Up wurde nicht miteinberechnet
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Web Response System (IWRS), durch einen Statistiker mit dem Programm SAS erstellt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällig permutierte Blöcke in Blockgröße 4) im Verhältnis (1:1:1:1), mit gleicher Blockgröße in jeder geografischen Region, um eine ausgeglichene Verteilung der Behandlungsgruppen zu erreichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das klinische Team hatte keinen Zugang zu den Randomisierungscodices. Patienten, Prüfer und das gesamte Studienpersonal waren diesbezüglich verblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Eine zentrale Randomisierung über das IWRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden, die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Die Studie wurde von einem unabhängigen Datenüberwachungsausschuss überwacht, der die nicht verblindeten Sicherheitsüberprüfungen durchführte
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikationen und -verpackungen waren in ihrer Erscheinung identisch, sodass alle Voraussetzungen für eine Verblindung gegeben waren
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die modifizierte „Intent-to-Treat“ Population beinhaltete alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten hatten und zusätzlich Anfallsdaten nach der Baseline-Phase vorweisen konnten. Die modifizierte „Intent-to-Treat“ Population in der 12-wöchigen Erhaltungsphase beinhaltete alle Patienten, die die 6-wöchige Dosisfindungsphase abgeschlossen, mindestens eine Dosis in der Erhaltungsphase erhalten und Anfallsdaten in der Erhaltungsphase vorzuweisen hatten. Die Sicherheitspopulation beinhaltete alle randomisierten Patienten. Verfügbare Anfallsdaten wurden zu einer 28-tätigen Anfallsraten transformiert. Da nur nicht-fehlende Daten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		inkludiert worden, gab es keine spezifischen Anpassungen für Drop-Outs. **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Das primäre Wirksamkeitskriterium der prozentualen Änderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde unter Verwendung einer ANCOVA analysiert, mit Modellanpassungen an die Rangwerte der Baseline-Anfallsraten und die Behandlungsgruppe. Für das primäre Wirksamkeitskriterium der Responder-Rate, wurden die Daten mit dem exakten Test nach Fisher getestet. Ein Step-Down Verfahren wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse verwendet, um die Fehlerrate vom Typ 1 für mehrere Vergleiche auf einem 5%-Level nach folgender Hierarchie zu kontrollieren: 200 mg versus Placebo, 400 mg versus Placebo, 100 mg versus Placebo **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Zusätzliche Responder-Raten (≥ 75%, ≥ 90% und 100% Anfallsreduktion) in der doppelblinden Phase und der Erhaltungsphase wurde mit dem exakten Test nach Fisher für die Vergleiche der Behandlung mit Placebo analysiert. Cenobamat-Blutplasmakonzentrationen und Sicherheits- bzw. Toleranzdaten wurden deskriptiv zusammengefasst. Behandlungsvergleiche versus Placebo nach Anfallstypen wurden Post-Hoc mit einem ANCOVA-Modell mit der gerankten Baseline-Phasen Anfallshäufigkeit und der Behandlungsgruppe. Eine Post-Hoc-Analyse der Responder-Raten nach Subtypen fokaler Anfälle wurde ebenfalls durchgeführt und deskriptiv zusammengefasst. Anfallshäufigkeit und anfallsfreie Raten über die Zeit des 18-wöchigen Behandlungszeitraums wurden Post-Hoc mit sequentiellen 4-wöchigen Zeiträumen analysiert (Intervalle: Wochen 1-4, Wochen 5-8, Wochen 9-12, Wochen 13-16 und Wochen 15-18) mit Vergleichen für jede Behandlungsgruppe gegen Placebo unter Verwendung eines ANCOVA-Modells und dem exakten Test nach Fisher, wie bereits zuvor beschrieben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen:</u>** Eine vorgegebene Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderungen bei fokalen Anfällen Subtypen wurden deskriptiv analysiert
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Cenobamat 100 mg/Tag a) 108

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 108 c) 108*, 102** Cenobamat 200 mg/Tag a) 110 b) 110 c) 109*, 98** Cenobamat 400 mg/Tag a) 111 b) 111 c) 111*, 95** Placebo a) 108 b) 107 c) 106*, 102** *= Modifizierte „Intent-to-Treat“ Population, **= Modifizierte „Intent-to-Treat“ Population der Erhaltungsphase
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**<u>Studienbeginn:</u>** 31. Juli 2012 **<u>Studienende:</u>** 22. Juni 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

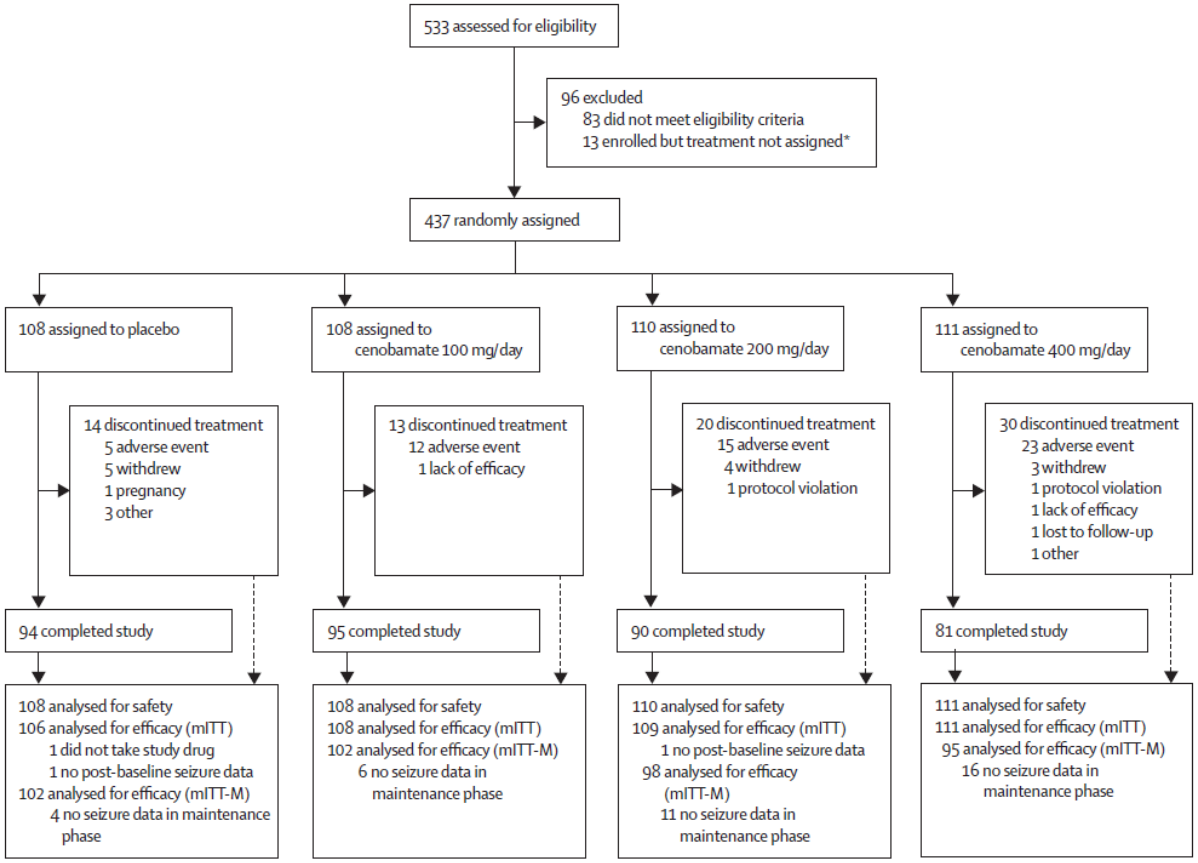


Abbildung 4-57 (Anhang): Patientenfluss in Studie Krauss 2015 (C017)

Tabelle 4-198 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01254 (1254)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam 20-150 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung bei Patienten mit lokalisations-bezogener oder generalisierter Epilepsie, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-3 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 19-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 3:1 und flexibler Dosierung von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: • nur Patienten ≥18 Jahre durften eingeschlossen werden (Deutschland, 25.04.2007; Österreich, 12.07.2007; Norwegen, 25.07.2007, Italien [Studienzentrum 118], 14.08.2007 und Türkei, 18.02.2008; durch jeweilige Zulassungs- bzw. Aufsichtsbehörde) • Patienten, die in Justizbehörden oder Verwaltungsbehörden institutionalisiert waren, durften nicht an der Studie teilnehmen (Deutschland, 31.07.2007; Ethik-Kommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin). • Einsatz bestimmter Pyrrolidonderivate und Untersuchungshilfsstoffe um Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Hilfsstoffe auszuschließen (Deutschland, 31.07.2007; Ethik-Kommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin).
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. • Patienten im Alter von 16 bis 70 Jahren (Patienten zwischen 16 und 18 Jahren wurden nur in Ländern eingeschlossen, in denen dies gesetzlich erlaubt und ethisch akzeptiert war). • Körpergewicht mind. 45 kg. • Nicht-gebärfähige Patienten und weibliche gebärfähige Patienten, falls diese eine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode verwendeten. • Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einhalten. • Nachweis einer in den letzten 5 Jahren durchgeführten Elektroenzephalogramm-Messung (EEG) mit der klinischen Diagnose einer fokalen Epilepsie. • Nachweis eines in den letzten 2 Jahren durchgeführten Gehirn-MRT/CT-Scans. • Patienten mit lokalisations-bezogener oder generalisierter Epilepsie (gemäß ILAE Klassifikation). • Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie mussten innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite monatlich mindestens 2, sowie während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 fokale Anfälle (gemäß ILAE Klassifikation) haben. • Patienten mit generalisierter Epilepsie mussten innerhalb der letzten 3 Monate vor der 1. Visite monatlich mindestens 2, sowie während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 Typ II-Anfälle (gemäß ILAE Klassifikation) haben. • Patienten, die unter der Einnahme von 1-3 begleitenden Antikonvulsiva ungenügend kontrolliert waren war Vagusnervstimulation (VNS) erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. • Zugelassene begleitende Antikonvulsiva und VNS waren stabil und wurden innerhalb des letzten Monats vor der 1. Visite in der für den Patienten optimal eingestellten Dosis verabreicht. Benzodiazepine (BZD) wurden, falls länger als eine Woche eingenommen, als Antikonvulsiva gewertet. Bekannte Ausschlusskriterien • Patienten, die unter Epilepsien und Syndromen leiden, bei denen unklar ist ob diese fokal oder generalisiert sind (Punkt 3 gemäß ILAE Klassifikation). • Patienten, die unter speziellen Syndromen leiden (Punkt 4 gemäß ILAE Klassifikation) • Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie, bei denen Häufung von Anfällen (Cluster) während des letzten Jahres vor Visite 2 auftrat. • Vorliegen eines Status epilepticus im Jahr vor Visite 1 oder während der Baseline-Phase. • Vorliegen bekannter Pseudo-Anfälle. • Gleichzeitige oder zurückliegende Behandlung mit Felbamat (FBM) und weniger als 18 Monate durchgehende Exposition vor

		der 1. Visite. Patienten unter FBM waren zugelassen, falls Behandlungs- und Auswaschphase ≥18 Monate dauerte. • Gleichzeitige Behandlung mit Vigabatrin (VGB). • Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der möglicherweise relevanten Einfluss auf das zentrale Nervensystem (ZNS) hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. • Patienten unter Behandlung eines Wirkstoffes, der signifikanten Einfluss auf den Metabolismus von Brivaracetam hat, außer dessen Einnahme war mindestens einen Monat vor 1. Visite stabil. • Patienten mit einer Krankengeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls innerhalb der letzten 6 Monate. • Patienten, die unter schwerer kardiovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung leiden. • Patienten, bei denen Anzeichen einer schnell fortschreitenden Erkrankung des Gehirns oder eines Gehirntumors vorlagen. • Patienten mit jeglichen klinischen Bedingungen, die eine zuverlässige Teilnahme an der Studie beeinträchtigen oder ein dem Protokoll widersprechenden Einsatz von Medikamenten erforderlich machen würden. • Patienten mit unheilbarer Krankheit. • Patienten mit schwerer Infektion. • Patienten mit Krankengeschichte schwerer schädigender hämatologischer Reaktion. • Patienten, die an einer schweren Störung der Blutstillung gelitten haben. • Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT), Aspartat-Aminotransferase (AST/SGOT), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase (GGT), die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das Dreifache übersteigen. • Patienten mit klinisch signifikanten Abweichungen der Werte vom Referenzbereich folgender Laborparameter: berechnete Kreatinin-Clearance <50 ml/min, Thrombozyten <100.000/µl, oder neutrophile Zellen <1.800/µl. • Patienten mit klinisch signifikanten Anomalien bezüglich des Elektrokardiogramms (EKG) gemäß Bestimmung des Prüfers. • Patienten mit vorangegangenen Suizidversuchen. • Patienten mit einer laufenden psychiatrischen Krankheit, welcher keiner milden kontrollierbaren Störung entspricht. • Patienten mit bekannter allergischer Reaktion oder Unverträglichkeit gegen Pyrrolidonderivate oder Untersuchungshilfsstoffe. • Personen mit bekannter multipler oder schwerer Medikamentenallergie. • Schwangere oder stillende Frauen. • Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre. • Patienten, die an einer anderen klinischen/pharmakologischen Studie bis einen Monat vor der Registrierung (1. Visite) teilnahmen. • (Co-) Prüfer, deren Ehepartner oder Kinder, sowie andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmitarbeiter. • Patienten, die bereits zuvor mit Brivaracetam behandelt wurden. • Patienten, die bereits zuvor im Screening dieser Studie waren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Pharmaceutical Product Development (PPD), Global Limited 74 Studienzentren in 15 Ländern (Österreich, Belgien, Tschechische Republik, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Südkorea, Norwegen, Südafrika, Russland, Singapur, Schweden, Taiwan, Ukraine)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 4-wöchigen Baseline-Phase starteten alle Patienten in der 8-wöchigen Dosisfindungsphase mit 20 mg/Tag Brivaracetam bzw. entsprechend Placebo und konnten nach Ermessen des Prüfarztes schrittweise auf 50, 100 oder 150 mg/Tag hoch titriert werden. Dosierungen konnten, nach dem im Protokoll festgelegten Zeitplan der Visiten, alle 2 Wochen angepasst werden. Während der Dosisfindungsphase war für alle Patienten eine einmalige Rückstufung der Dosis in die angrenzende niedrigere Stufe möglich, sofern der Prüfarzt dies aus Gründen der Verträglichkeit für notwendig erachtete (Patienten unter 20 mg/Tag Brivaracetam erhielten dann Placebo, Patienten im Placebo-Arm blieben auf Placebo). Wurde diese Option der Rückstufung genutzt blieb der Patient bis zum Ende der Behandlungsphase auf jener Dosisstufe. Eine erneute Auftitrierung war nicht erlaubt. Nach 8 Wochen Erhaltungsphase folgten anschließend entweder 3 Wochen Abtitrations- und 2 Wochen Dosis-freie Phase, oder der Übertritt in eine offene Langzeitstudie.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brivaracetam 20-150 mg/Tag im Vergleich zu Placebo in 2x täglicher Verabreichung bei Patienten mit lokalisations-bezogener oder generalisierter Epilepsie, die trotz optimal eingestellter Einnahme von 1-3 begleitender Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren. **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit von Brivaracetam bezüglich der Reduktion der Frequenz fokaler Anfälle bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie. • Bewertung der Effekte von Brivaracetam in verschiedenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie. • Bewertung der Effekte von Brivaracetam auf Typ IC Anfälle. Erhebungszeitpunkte: Zu Beginn und am Ende der 4-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1 und 2); 2-wöchentlich während der 8-wöchigen Dosisfindungssphase (Visiten 3-6); in der 4. und 8. Woche der Erhaltungsphase (Visiten 7 und 8), 1x während der Abtitrationsphase (telefonisch) und zwischen der 18.-21. Studienwoche (Sicherheitsvisite).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf dem primären Wirksamkeitsparameter Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle während der Behandlungsphase bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie. Ein 2-seitiger Test mit Signifikanzniveau von 5%, bei dem 376 Patienten im Verhältnis 3:1(BRV:PBO) randomisiert wurden, entdeckt bei einer statistischen Power von 80% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von -0,174 (auf der log-transformierten Skala) und angenommener Standardabweichung von 0,50. Unter Verwendung einer Näherungsformel entspricht dies auf der Originalskala einer prozentualen Reduktion gegenüber Placebo von 16%. Um sicherzustellen, dass die Anzahl eingeschlossener Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie 376 umfasst, musste die Fallzahl aufgrund der Tatsache, dass bis zu 20% der Epilepsiepatienten unter generalisierter Epilepsie leiden, auf das 1,25-fache, d. h. 470, erhöht werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung (zufällige permutierte Blöcke) im Verhältnis 3:1 stratifiziert nach Epilepsie-Klassifikation, nach geographischer Region und nach begleitender Einnahme von Levetiracetam wurde verwendet, um sicherzustellen, dass eine angemessene Verteilung zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (BRV/PBO) über die 12 Strata vorliegt. Stratifizierungsfaktoren: • Epilepsie-Klassifikation: lokalisations-bezogene oder generalisierte Epilepsie • geographischer Region: Westeuropa, Osteuropa, Rest der Welt • begleitende Einnahme von Levetiracetam: ja/nein. Die Zahl der Patienten mit begleitender Einnahme von Levetiracetam wurde auf 20% der Gesamtstudienpopulation begrenzt.

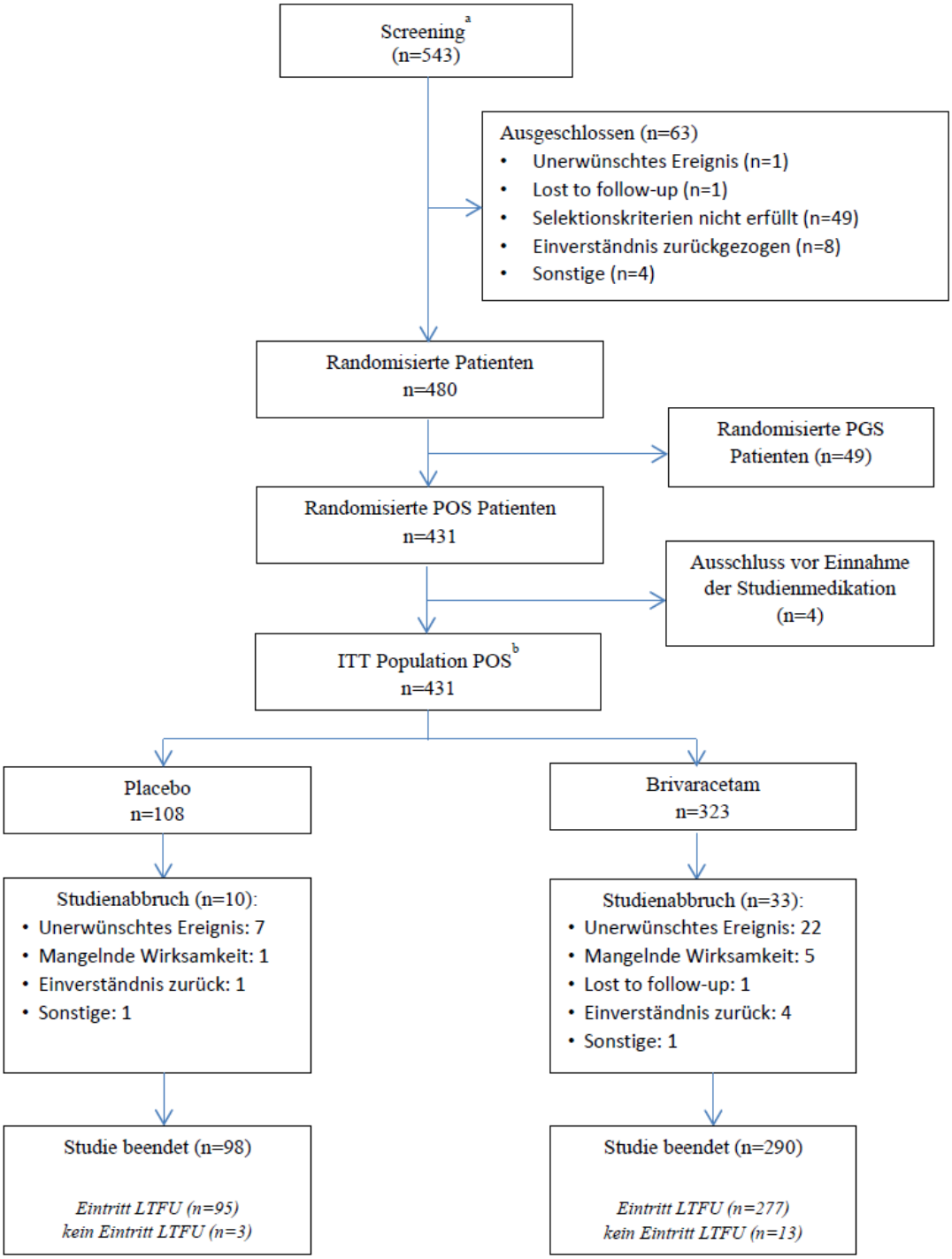
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden zur 2. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Sobald ein Patient zur Randomisierung freigegeben war, initiierte der Prüfer oder sein Vertreter den Anruf der Randomisierung. Das System ordnet daraufhin den Patienten einem bestimmten Behandlungsarm nach der Randomisierungsliste zu und wählt eine Behandlungsflasche entsprechend des Behandlungsarms aus. Das System erzeugt außerdem die Patienten-ID durch Zuweisen einer sequentiellen Registrierungsnummer, welche die Reihenfolge der Randomisierung wiedergibt. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zu Beginn des Verfahrens erzeugt das zentrale Randomisierungszentrum (CRC) die Randomisierungsliste. Diese wird in elektronischer Form und in Papierform zur Sicherheitsaufbewahrung an UCB CSU (Clinical Supply Unit) gesendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter des Sponsors, der Prüfzentren und der CRO, mit den folgenden Ausnahmen: • Mitarbeiter des Sponsors und deren Zulieferer, die direkt an der Verpackung der Prüfmedikation oder an der Verwaltung des IVRS beteiligt war. • Mitarbeiter der Pharmakovigilanz des Sponsors empfingen separaten Zugang zum IVRS-System, um die Bedingungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) zu erfahren und diese an die Aufsichtsbehörden berichten zu können. • Zentrales Laborpersonal, das die Untersuchungen der Studienmedikation durchführte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Brivaracetam wurde als weiße, filmbeschichtete, oral einzunehmende Tablette in den Dosierungen 10 mg und 25 mg mit passendem Placebo geliefert und war in Flaschen verpackt, die jeweils 80 Tabletten enthielten. Tabletten der gleichen Stärke waren identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für ein doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Häufigkeit fokaler Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase“ wurde je Patient wie folgt berechnet: Gesamtzahl fokaler Anfälle über die Behandlungsdauer mal 7 geteilt durch Gesamtzahl der Tage mit nicht-fehlender Anfallszahl im Behandlungszeitraum. Für die weitere Analyse wurde diese Variable log-transformiert. Die Analyse der Anzahl fokaler Anfälle pro Woche über den Behandlungszeitraum erfolgte anhand eines ANCOVA-Modells mit den Faktoren Behandlung, Studienregion und begleitende Einnahme von Levetiracetam sowie der Kovariable Anfallshäufigkeit pro Woche (log-transformiert) in der Baseline-Phase. Diese Analyse wurde für die Dosisfindungs- und Erhaltungsphase (im Rahmen sekundärer Ziele) wiederholt. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Sekundäre Wirksamkeitsanalysen wurden auf der ITT-Population mit fokalen Anfällen durchgeführt. Für alle sekundären Endpunkte wurde die Brivaracetam-Gruppe gegen die Placebo-Gruppe ohne Multiplizitätsanpassung getestet. Ausnahmen waren die 3 ausgewählten durchgeführten Vergleiche der Behandlungsgruppen zu den Subscores des QOLIE-31-P (Gesamtscore, Anfallssorgen und Alltagsaktivitäten/Soziales Funktion) bei Patienten mit lokalisations-bezogener Epilepsie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken für jede der 5 Stratifikationsfaktoren (Westeuropa, Osteuropa, andere Länder, mit/ohne begleitende Einnahme von Levetiracetam bei Studieneintritt) präsentiert. Im ANCOVA-Modell wurden dazu die Interaktionsterme der Effekte zwischen Behandlung und Studienregion und zwischen Behandlung und begleitende Einnahme von Levetiracetam hinzugefügt. Außerdem wurden deskriptive Statistiken für folgende Faktoren erstellt: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, epileptisches Syndrom, Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva, Anzahl begleitender Antikonvulsiva. **Sensitivitätsanalyse:** Um zu untersuchen, wie die Annahmen fehlender Anfallszahlen die Ergebnisse beeinflussten, wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt: Zunächst wurde zu jeder in der Behandlungsphase befindlichen Woche die wöchentliche Anfallshäufigkeit mit den in diesem Zeitabschnitt verfügbaren Daten berechnet (falls für jeden Tag der Woche die Anfallszahl fehlt, wurde die entsprechende wöchentliche Anfallshäufigkeit als „fehlend“ gesetzt). Anschließend wurde die wöchentliche Anzahl fokaler Anfälle (log-transformiert) je Studienwoche berechnet und mit einem longitudinalen linearen gemischten Modell mit Kovariate Basisanfallshäufigkeit (log-transformiert) pro Woche und den Faktoren Behandlung, Studienwoche, sowie den Stratifizierungsfaktoren analysiert. Diese Modellierung und die Methode des ML-Schätzers gewähren den richtigen Umgang mit potenziell fehlenden Daten unter der Voraussetzung der Hypothese zufällig fehlender Daten. Eine allgemeine Struktur der Kovarianz-Matrix wurde verwendet, um das Modell nicht hinsichtlich patientenindividueller Korrelation zwischen den wöchentlichen Anfallsfrequenzen einzuschränken. Falls es beim Modellanpassen zu Konvergenzproblemen kam, wurde das Zeitintervall für die Beobachtung der Anfallshäufigkeit von 1 auf 2 Wochen (bzw. falls nötig in Schritten von 1 Woche) erhöht.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Brivaracetam 20-150 mg/Tag a) n=359 b) n=359 c) n=323* Placebo a) n=121 b) n=121 c) n=108* *primärer Wirksamkeitsendpunkt bezieht sich auf Population mit fokalen Anfällen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 15. Okt 2007 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 15. Dez 2008 Erstellung des Studienberichts: 06. Jul 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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



LTFU: long-term follow-up (entweder in Langzeitbeobachtungsstudie N01125 oder N01199, abhängig davon in welchem Land der Patient lebt); PGS: Patienten mit generalisierter Epilepsie; POS: fokale Epilepsie

[a] Screening umfasst Patienten mit POS und PGS, alle weiteren Fallzahlen nur POS-Patienten.

[b] Safety Population umfasst die gleiche Patientenmenge wie ITT-Population, jedoch werden die Patienten gemäß ihrer aktuellen Behandlung klassifiziert.

Abbildung 4-58 (Anhang): Patientenfluss in Studie N01254 (1254)

Tabelle 4-199 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie bei Patienten mit Epilepsie und ≥4 fokalen Anfällen (einfach oder komplex, mit oder ohne sekundäre Generalisierung) pro Zeitintervall von 4 Wochen trotz der Verwendung von 1-2 Antikonvulsiva.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Frauen und Männer ≥18 Jahre • Einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung mindestens 12 Monate vor dem Screening • Mindestens 4 fokale Anfälle in den beiden 4-wöchigen Baseline-Phasen, trotz der Verwendung von 1-2 Antikonvulsiva in stabiler Dosierung für mindestens 2 Monate vor Screening • Keinen anfallsfreien Zeitraum ≥21 Tage • Negativer Schwangerschaftstest, nicht stillend und Zustimmung der Verhütungsmethoden <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome • Primär generalisierte Epilepsie • Schnell fortschreitende neurologische Erkrankung • Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten vor Screening) • Krankengeschichte von Anfällen psychogener Herkunft (innerhalb von 2 Jahren) • Krankengeschichte von Schizophrenie oder Selbstmordversuchen • Unkontrollierte, relevante medizinische Störung • Atrioventrikuläre Blockade 2. oder 3. Grades, welche nicht mit einem Herzschrittmacher korrigiert wurde • Relevante Anomalien von klinischen Laborwerten (Natrium, Leberfunktion und der Leukozytenanzahl) • Mangelnde Compliance - Missbrauch von Alkohol oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Medikamenten in den letzten 2 Jahren • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandten Stoffen • Erhalt von Oxcarbazepin oder Felbamat (innerhalb von einem Monat vor dem Screening)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 40 Zentren in 11 europäischen Ländern (Österreich, Kroatien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Ukraine)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo in allen Behandlungsarmen während der 8-wöchigen einfach-verblindeten Baseline-Phase. Anschließend 18 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungsphase, 4 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> • Woche 1-18: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 400 mg/Tag):</u> • Woche 1-16: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 17-18: Placebo 1x täglich <u>Arm C (ESL 800 mg/Tag):</u> • Woche 1: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 2-15: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 16: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 17-18: Placebo 1x täglich <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> • Woche 1: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 2: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 3-14: ESL 1200 mg 1x täglich • Woche 15: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 16: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 17-18: Placebo 1x täglich **Abtitrations- und Dosis-freie Phase** (1+3 Wochen): <u>Arm A (Placebo):</u> • Tag 1-7: Placebo 1x täglich - anschließend keine Medikation <u>Arm B (ESL QD):</u> • Tag 1-4: ESL 800 mg 1x täglich • Tag 5-7: ESL 400 mg 1x täglich • anschließend keine Medikation <u>Arm C (ESL BID):</u> • Tag 1-4: ESL 400 mg 2x täglich • Tag 5-7: ESL 200 mg 2x täglich • anschließend keine Medikation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre	<u>Primäre Zielkriterien:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen) innerhalb der Erhaltungsphase <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit • Relative Reduktion der standardisierten Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline • Anzahl der Tage mit Anfällen • Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der standardisierten Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde für die Schätzung der Fallzahl eine Veränderung der standardisierten Anfallshäufigkeit (natürlicher Logarithmus der Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen) zum Studienende im Vergleich zu Baseline von -0,05 für die Placebo-Gruppe und von -0,30 für die ESL-Gruppen angenommen, mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 0,50, einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,017 (Bonferroni αAdjustierung für die Vergleiche der 3 ESLGruppen mit Placebo und einem α von 0,05). Diese Annahmen ergaben eine Fallzahl von 86 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 15% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 400 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Baseline Phase: a) ja b) nein c) Nicht bekannt Maintenance Phase: a) ja b) ja c) Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation**: <u>Intention-to-treat Population (ITT)</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. <u>Per-Protokoll Population (PP)</u> Alle randomisierten Patienten, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. <u>Safety Population (SS)</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse:** <u>Primäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb der Erhaltungsphase Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA mit Response Anfallshäufigkeit und den Effekten Anfallshäufigkeit zu Baseline und Behandlung. Für einen Vergleich der ESL Behandlungsgruppen zu Placebo wurde Dunnett's Multiple Comparison Methode verwendet. Das Signifikanzniveau war zweiseitig mit α=0,05. Sekundäre Zielkriterien: • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit • Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline - Anzahl der Tage mit Anfällen • Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline Der Patientenanteil der Responder wurde mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. Die Responder Raten wurden mittels eines exakten Tests nach Fisher verglichen und die Methode von Hochberg für die Adjustierung der p-Wert verwendet. Der Patientenanteil der anfallsfreien Patienten wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode berechnet. **Sicherheitsanalyse:** Sicherheitsendpunkte (deskriptive Bewertung): • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Todesfälle
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	Arm A (Placebo): a) 102 b) 102 c) 99 Arm B (ESL 400mg/Tag): a) 100 b) 99 c) 97 Arm C (ESL 800 mg/Tag):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	a) 98 b) 98 c) 94 <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 102 b) 98 c) 94
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 402 randomisierten Patienten hatten 5 Patienten (n=1 aus ESL 400 mg/Tag, n=4 aus ESL 1200 mg/Tag) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 397 Patienten verringerte. 72 Patienten beendeten die Studie nicht, der häufigste Grund waren unerwünschte Ereignisse. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Juli 2004 Studienende: November 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ESL: Eslicarbazepinacetat;		
a: nach CONSORT 2010.		

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

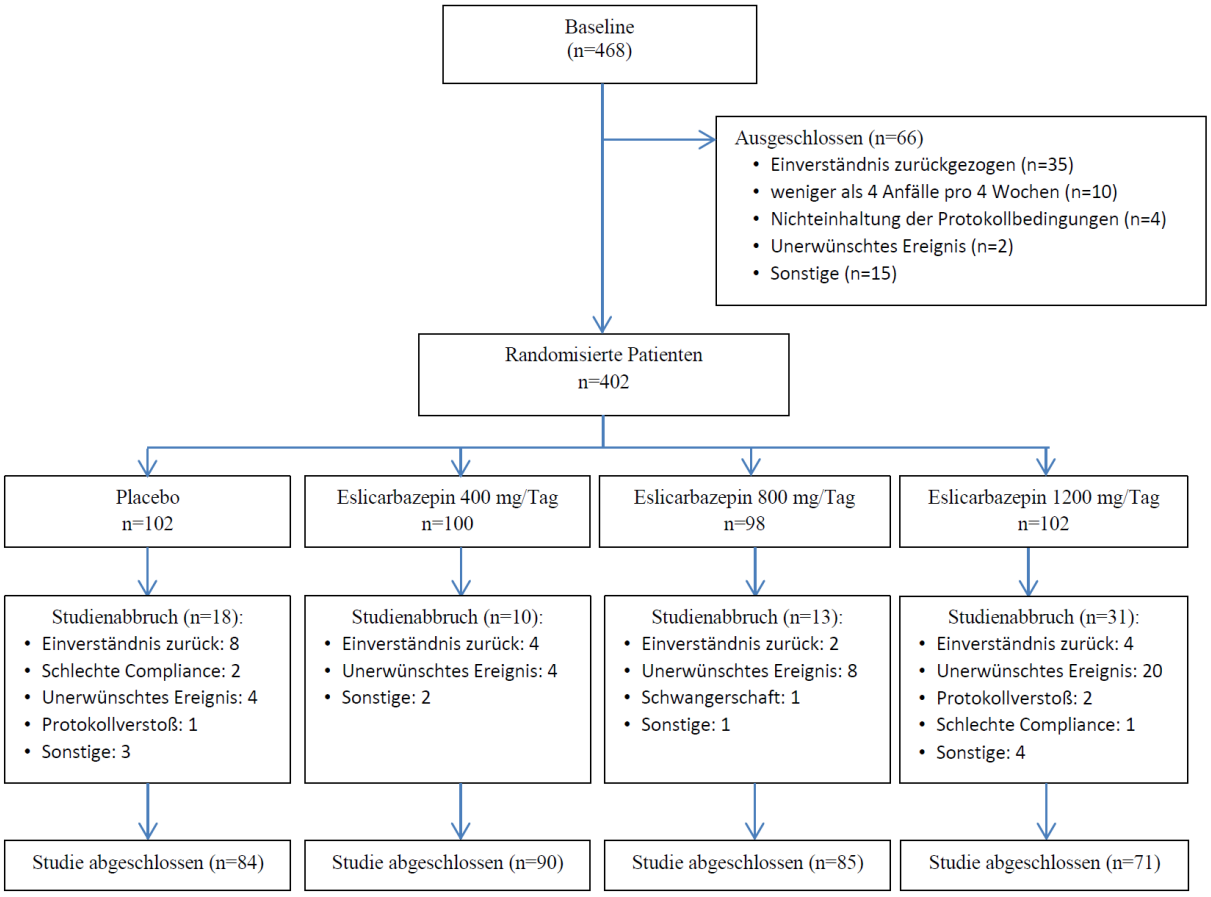


Abbildung 4-59 (Anhang): Patientenfluss in Studie 301.

Tabelle 4-200 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 302

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 1x täglich verabreichten Begleittherapie mit Eslicarbazepinacetat (ESL) bei Patienten mit ≥4 fokalen epileptischen Anfällen pro Zeitintervall von 4 Wochen trotz der Verwendung von 1-3 Antikonvulsiva.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Frauen und Männer ≥18 Jahre • Allgemeiner Gesundheitszustand als gut eingestuft • Einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung mindestens 12 Monate vor dem Screening • Mindestens 4 fokale Anfälle (definiert durch die internationalen Klassifikation von epileptischen Anfälle (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981)) in den beiden 4-wöchigen Perioden vor dem Screening sowie in jeder der beiden 4-wöchigen Perioden der 8-wöchigen Baseline-Phase • Einnahme von 1-3 begleitenden Antikonvulsiva in stabiler Dosierung mindestens 2 Monate vor dem Screening. Vagusnervstimulation (VNS) wurde als Antikonvulsiva gewertet. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Unkontrollierte, relevante medizinische Störung (im spezifizierten Zeitraum) • Gesichtsfeldeinschränkung verursacht durch Vigabatrin (mindestens 1 Jahr) • Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome • Primär generalisierte Epilepsie, schnell fortschreitende neurologische Erkrankung, Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten) • Krankgengeschichte von Anfällen psychogener Herkunft (innerhalb von 2 Jahren) • Vorgeschichte von Schizophrenie oder Selbstmordversuchen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandte Wirkstoffe • Erhalt von Oxcarbazepin oder Felbamat (innerhalb von einem Monat) • Verwendung von Benzodiazepin ausgenommen, als chronisches Antikonvulsiva • Schwangere und stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 45 Zentren in 13 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Niederlande, Portugal, Rumänien, Südafrika, Spanien, Schweden und Großbritannien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo in allen Behandlungsarmen während der 8-wöchigen einfach-verblindeten Baseline-Phase. Anschließend 18 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungsphase, 4 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> • Woche 1-14: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 400 mg/Tag):</u> • Woche 1-14: ESL 400 mg 1x täglich <u>Arm C (ESL 800 mg/Tag):</u> • Woche 1-14: ESL 800 mg 1x täglich <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> • Woche 1-2: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 3-14: ESL 1200 mg 1x täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen). Unterschied der Anfallshäufigkeit innerhalb der 14-wöchigen Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit • Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline • Anzahl der Tage mit Anfällen • Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Schätzung der Fallzahl der primären Wirksamkeitsanalyse wurde eine Veränderung der standardisierten Anfallshäufigkeit (natürlicher Logarithmus der Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen) zum Studienende im Vergleich zu Baseline von -0,05 für die Placebo-Gruppe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und von -0,30 für die ESL-Gruppen angenommen. Die gemeinsame Standardabweichung betrug 0,50, mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,017 (Bonferroni α-Adjustierung für die Vergleiche der 3 ESLGruppen mit Placebo und einem α von 0,05). Diese Annahmen ergaben eine Fallzahl von 86 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 15% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 400 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung Codes wurden mit SAS erzeugt (PROC PLAN procedure).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) ja b) ja c) Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation**: Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. Per-Protokoll Population (PP) Alle randomisierten Patienten, welche die doppelblinde Phase ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. Safety Population (SS) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse:** Primäre Zielkriterien: • Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen. Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA. Für einen Vergleich der ESL Behandlungsgruppen zu Placebo wurde Dunnett's Multiple Comparison Methode verwendet.Sekundäre Sekundäre Zielkriterien: • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der Anfallshäufigkeit • Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline • Anzahl der Tage mit Anfällen • Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline Die sekundären Endpunkte wurden mittels einer, auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode basierten, nach Region stratifizierten ANOVA analysiert. Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder betrachtet. **Sicherheitsanalyse:** Sicherheitsendpunkte (deskriptive Bewertung): • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 100 b) 100 c) 100 <u>Arm B (ESL 400mg/Tag):</u> a) 96 b) 96 c) 96 <u>Arm C (ESL 800 mg/Tag):</u> a) 101 b) 100 c) 100 <u>Arm D (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 98 b) 97 c) 97
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 395 randomisierten Patienten hatten 2 Patienten (ESL 800mg/Tag: n=1; ESL 1200 mg/Tag: n=1) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 393 Patienten verringerte. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 01. September 2004 Studienende: 19. Dezember 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder	Die Studie endete regulär.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	beendet wurde	
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ESL: Eslicarbazepinacetat; VNS: Vagusnervstimulation		
a: nach CONSORT 2010.		

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

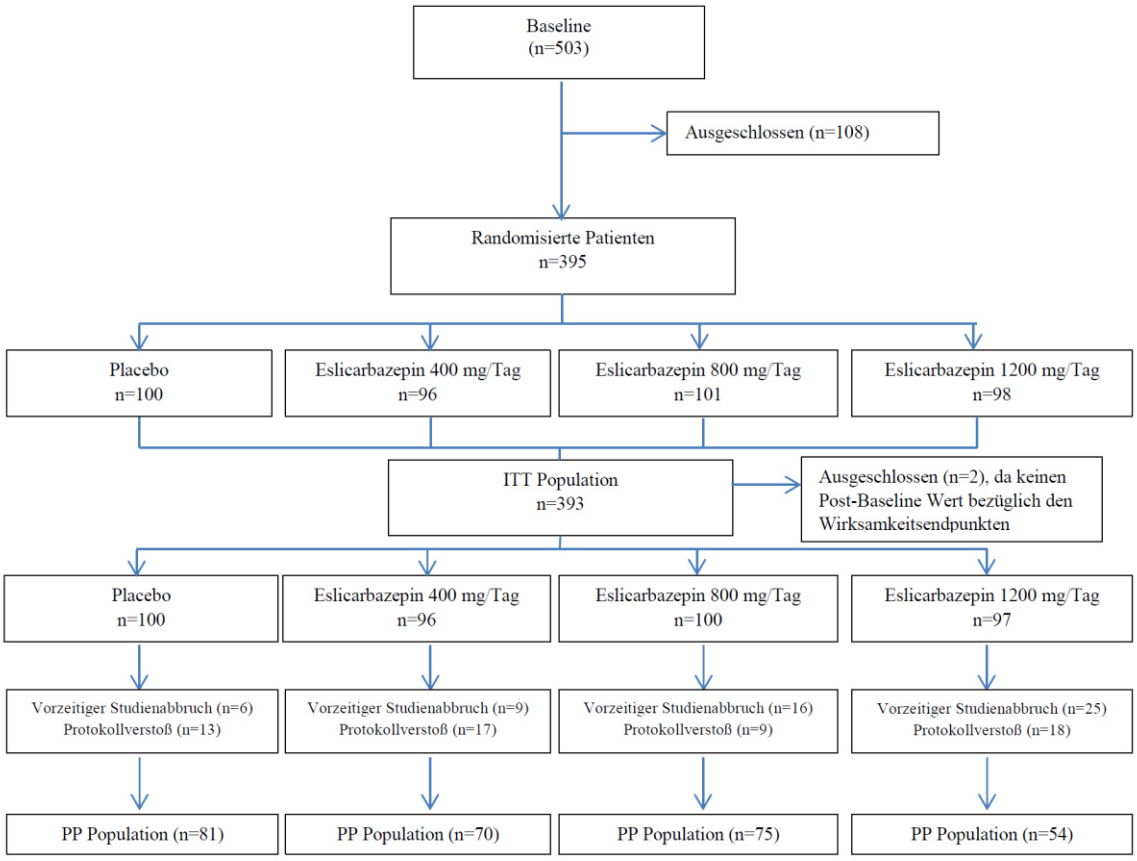


Abbildung 4-60 (Anhang): Patientenfluss in Studie 302

ITT: Intention-to-treat Population; PP: Per-Protocol Population

Tabelle 4-201 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 303

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie bei Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Frauen und Männer ≥18 Jahre • Allgemeiner Gesundheitszustand als gut eingestuft • Einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung mindestens 12 Monate vor dem Screening • Mindestens 4 fokale Anfälle (definiert durch die internationale Klassifikation von epileptischen Anfälle (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981) in den beiden 4-wöchigen Perioden vor dem Screening sowie in jeder der beiden 4-wöchigen Perioden der 8-wöchigen Baseline-Phase • Einnahme von 1-2 begleitender Antikonvulsiva in stabiler Dosierung mindestens 2 Monate vor dem Screening. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Unkontrollierte, relevante medizinische Störung (im spezifizierten Zeitraum) • Gesichtsfeldeinschränkung verursacht durch Vigabatrin (mindestens 1 Jahr) • Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome • Primär generalisierte Epilepsie • Schnell fortschreitende neurologische Erkrankung • Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten vor Screening) • Krankengeschichte von Anfällen psychogener Herkunft (innerhalb von 2 Jahren) • Krankengeschichte von Schizophrenie oder Suizidversuchen • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Oxcarbazepin, oder chemisch verwandten Stoffen • Erhalt von Oxcarbazepin oder Felbamat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verwendung von Benzodiazepin ausgenommen als chronisches Antikonvulsiva • Schwangere und stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 39 Zentren in 3 Ländern (Mexiko, Portugal und Spanien).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Initiale 8-wöchige Baseline-Phase. Anschließend 18 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungshase, 4 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> • Woche 1-18: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 800 mg/Tag):</u> • Woche 1-2: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 3-14: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 15-16: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 17-18: Placebo 1x täglich <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> • Woche 1-2: ESL 600 mg 1x täglich • Woche 3-14: ESL 1200 mg 1x täglich • Woche 15-16: ESL 600 mg 1x täglich • Woche 17-18: Placebo 1x täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen). <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit • Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit zur Baseline • Anzahl der Tage mit Anfällen • Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) • Verteilung der Reduktion der Anfallshäufigkeit (<50%, ≥50-75% oder >75%) • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Wirksamkeitsanalyse, wurde für die Schätzung der Fallzahl eine Veränderung der standardisierten Anfallshäufigkeit (natürlicher Logarithmus der Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen) zum Studienende im Vergleich zu Baseline von -0,05 für die Placebo-Gruppe und von -0,30 für die ESL-Gruppen angenommen, mit einer gemeinsamen Standardabweichung von 0,50, einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 0,025 (Bonferroni α-Adjustierung für die Vergleiche der 2 ESL-Gruppen mit Placebo und einem α von 0,05).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Diese Annahmen ergaben eine Fallzahl von 71 Patienten pro Behandlungsgruppe. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 15% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 252 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung Codes wurden mit SAS erzeugt (PROC PLAN procedure).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) ja b) ja c) Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation**: Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. Per-Protokoll Population (PP) Alle Patienten der ITT-Population, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. Safety Population (SS) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse:** Primäre Zielkriterien: • Anfallshäufigkeit pro 4 Wochen. Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA. Für einen Vergleich der ESL Behandlungsgruppen zu Placebo wurde Dunnett's Multiple Comparison Methode verwendet. Sekundäre Zielkriterien: • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit • Relative Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline • Anzahl der Tage mit Anfällen • Anteil der anfallsfreien Patienten (100% Anfallsreduktion) • Verteilung der Reduktion der Anfallshäufigkeit (<50%, ≥50-75% oder >75%) • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zur Baseline Die sekundären Endpunkte wurden mittels der Cochran-Mantel-Haenszel Methode und einer ANOVA (Varianzanalyse) berechnet. Patienten mit fehlenden Werten werden als Non-Responder betrachtet. **Sicherheitsanalyse:** Sicherheitsendpunkte (deskriptive Bewertung): • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • zeitliches (erstmaliges) Auftreten unerwünschter Ereignisse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 87 b) 84 c) 79 <u>Arm B (ESL 800mg/Tag):</u> a) 85 b) 84 c) 80 <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 80 b) 77 c) 69
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 252 randomisierten Patienten hatten 7 Patienten (n=3 aus Placebo; n=1 aus ESL 800 mg/Tag; n=3 aus ESL 1200 mg/Tag) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 245 Patienten verringerte. Aus der Safety Population beendeten 35 Patienten die Studie frühzeitig in der 12 Wochen Erhaltungsphase. Der häufigste Grund war unerwünschte Ereignisse, die in einem behandlungs- bzw. Dosis-abhängigen Zusammenhang auftraten. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 14. Dezember 2004 Studienende: 19 Januar 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder	Die Studie endete regulär.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	beendet wurde	
ANCOVA: Kovarianzanalyse; ESL: Eslicarbazepinacetat		
a: nach CONSORT 2010.		

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

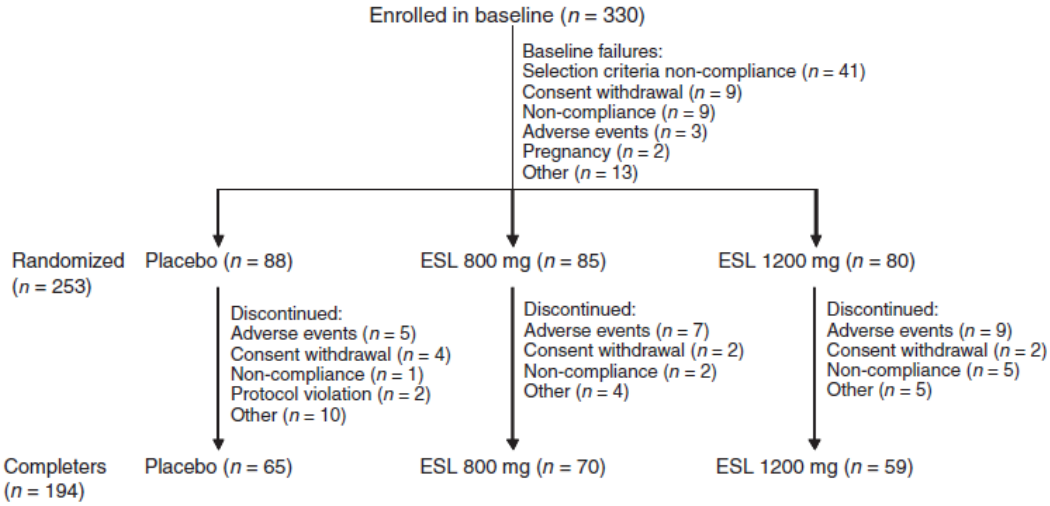


Abbildung 4-61 (Anhang): Patientenfluss in Studie 303

Tabelle 4-202. (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Eslicarbazepinacetat (ESL) Begleittherapie bei Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung von event-entry (EE) diaries zu daily-entry (DE) diaries
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Frauen und Männer ≥16 Jahre • Allgemeiner Gesundheitszustand als gut eingestuft • Mindestens 4 einfache oder komplexe fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening • Stabile Therapie mit 1-2 Antikonvulsiva (mit Ausnahme von Oxcarbazepin) für mindestens 1 Monat vor dem Screening (Vagusnervstimulation und Vigabatrin wurden nicht als Antikonvulsiva gezählt) • Mindestens 8 fokale Anfälle während der Baseline-Phase welche in einem Kalender aufgezeichnet wurden (≥3 Anfälle in den beiden 4-wöchigen Baseline-Phasen sowie keinen anfallsfreien Zeitraum ≥28 Tage) • Vollständige Aufzeichnungen der Anfälle <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Einfache fokale Anfälle ohne motorische Symptome • Primär generalisierte Epilepsie • Schnell fortschreitende neurologische Erkrankung • Status epilepticus oder Cluster-Anfälle (innerhalb von 3 Monaten vor Screening) • Anfälle nicht-epileptischer oder psychogener Art innerhalb von 2 Jahren • Krankengeschichte von Schizophrenie oder Selbstmordversuchen • Verwendung von Oxcarbazepin • Verwendung von Benzodiazepin ≥2 pro Woche ausgenommen als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		chronisches Antikonvulsiva • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Carbamazepin oder Carbamazepin chemisch verwandte Stoffe • Atrioventrikuläre Blockade 2. oder 3. Grades, welche nicht mit einem Herzschrittmacher korrigiert wurde • Klinisch relevante Anomalien der Laborwerte • Haupthistokompatibilitäts-Komplexe der Klasse I, B*1502 • Mangelende Compliance in der Baseline Periode
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 173 Zentren in 19 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Belgien, Kanada, Zypern, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Indien, Italien, Polen, Türkei, Südkorea, Rumänien, Südafrika, Ukraine, und die Vereinigten Staaten)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Initiale 8-wöchige Baseline-Phase. Anschließend 16 Wochen doppelblinde Phase (2 Wochen Auftitrationsphase, 12 Wochen Erhaltungshase, 2 Wochen Abtitrationsphase) <u>Arm A (Placebo):</u> • Woche 1-16: Placebo 1x täglich <u>Arm B (ESL 800 mg/Tag):</u> • Woche 1: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 2-14: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 15: ESL 400 mg 1x täglich • Woche 16: Placebo 1x täglich <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> • Woche 1: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 2-14: ESL 1200 mg 1x täglich • Woche 15: ESL 800 mg 1x täglich • Woche 16: Placebo 1x täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen). <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit in der 2wöchigen Titrationsphase und Behandlungsphase • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit vs. Baseline • Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline • Reduktion der Anfallshäufigkeit abhängig von der Art des Anfalls • Anteil der anfallsfreien Patienten in der Behandlungsphase (100% Anfallsreduktion) • Veränderung des Clinical Global Impression (CGI) Score im Vergleich zu Baseline (globale Verbesserung (CGI-I), Schweregrad der Krankheit (CGI-S) und therapeutischer Effekt (CGI-efficacy)) • Veränderung des Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) Total Score im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde die Fallzahl des primären Endpunkts so bestimmt, dass mit einer Power von 90% ein Behandlungsunterschied von 0,0174 (Standardabweichung 0,4) festgestellt wird. Unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur für den Vergleich der beiden ESL Behandlungen mit Placebo (α=0,025 jeweils) wird eine Fallzahl von 130 Patienten benötigt um eine Power von 84% zu erreichen. Aufgrund der angenommen Abbruchrate von 10% ergab sich somit eine Gesamtfallzahl von 615 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung zur Behandlungsgruppe wurde anhand eines Interactive Voice-Response System (IVRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutiertes Blockdesign mit Blockgröße 8.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jeder Patient erhält bei Screening eine eindeutige Nummer, welche zur Identifikation dieses Patienten dient.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erzeugung der computergenerierte Randomisierungsliste durch unabhängigen Dritten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Prüfärzte erhielten für jeden Patienten einen versiegelten Umschlag, der die eindeutige Randomisierungsnummer des Patienten enthält. Die Prüfärzte blieben während der Studie gegenüber der Behandlung des Patienten verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulation**: Intention-to-treat Population (ITT) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Post-Baseline Wert der Anfallshäufigkeit haben. Per-Protokoll Population (PP) Alle Patienten der ITT-Population, welche die Studie ohne schwere Protokollverletzung abgeschlossen haben. Safety Population (SS) Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. **Wirksamkeitsanalyse:** Primäre Zielkriterien: • Anfallshäufigkeit (standardisiert Zeitintervall von 4 Wochen). Berechnung des primären Endpunktes erfolgt mittels einer ANCOVA. Für einen Vergleich der ESL-Behandlungsgruppen zu Placebo wurde eine 2- Stufen Gate-Keeping multiple Testprozedur verwendet. Für die erste Stufe wurde die Bonferroni-Korrektur und für die zweite Stufe die Methode von Dunnett verwendet. Sekundäre Zielkriterien: • Anfallshäufigkeit in der 2-wöchigen Titrationsphase und Behandlungsphase • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit vs. Baseline • Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Reduktion der Anfallshäufigkeit abhängig von der Art des Anfalls • Anteil der anfallsfreien Patienten in der Behandlungsphase (100% Anfallsreduktion) • Veränderung des Clinical Global Impression (CGI) Score im Vergleich zu Baseline (globale Verbesserung (CGI-I), Schweregrad der Krankheit (CGI-S) und therapeutischer Effekt (CGI-efficacy)) • Veränderung des Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) Total Score im Vergleich zu Baseline Der Patientenanteil der Responder, der Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Anfallshäufigkeit ≥25% im Vergleich zu Baseline und der Anteil der anfallsfreien Patienten wurden mittels des CochranMantel-Haenszel Methode analysiert. Der Vergleich der Behandlungsgruppen der Anfallshäufigkeit und die Veränderung des CGI Score wurden mittels einer ANCOVA berechnet. **Sicherheitsanalyse:** <u>Sicherheitsendpunkte (deskriptive Bewertung):</u> • Unerwünschte Ereignisse • Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Todesfälle
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analyse der ITT-Population getrennt nach event-entry (EE) und daily-entry (DE) diaries.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Arm A (Placebo):</u> a) 226 b) 220 c) 212 <u>Arm B (ESL 800mg/Tag):</u> a) 216 b) 215 c) 200 <u>Arm C (ESL 1200 mg/Tag):</u> a) 211 b) 205 c) 184

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 653 randomisierten Patienten hatten 13 Patienten (n=6 aus Placebo; n=1 aus ESL 800 mg/Tag; n=6 aus ESL 1200 mg/Tag) keinen Post-Baseline Wert bezüglich den Wirksamkeitsendpunkten und wurden deshalb aus der ITT-Population ausgeschlossen, die sich dadurch auf 640 Patienten verringerte. Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Dezember 2008 Studienende: Januar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
ANCOVA: Kovarianzanalyse; CGI: Clinical Global Impression; DE: daily-entry; EE: event-entry; ESL: Eslicarbazepinacetat; IVRS: Interactive Voice-Response System; QOLIE-31: Quality Of Life In Epilepsy Inventory-31		
a: nach CONSORT 2010.		

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

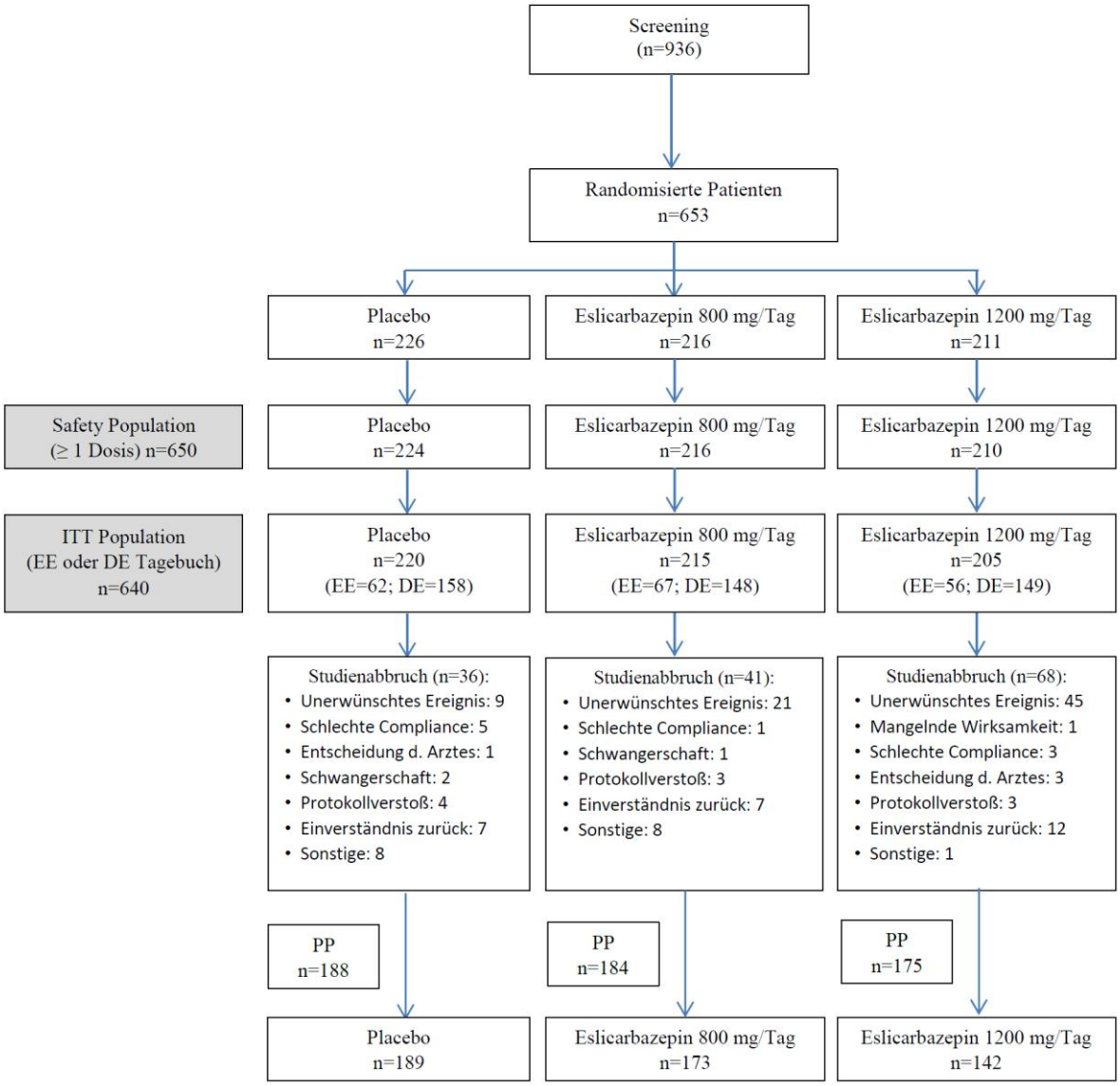


Abbildung 4-62 (Anhang): Patientenfluss in Studie 304
DE: Daily-Entry diary (Tagebuch, in welches Patienten jeden Tag einen Eintrag machen, unabhängig ob ein Anfall auftritt oder nicht); EE: Event-Entry diary (Tagebuch, in welches Patienten nur einen Eintrag bei auftretendem Anfall machen); ITT: intention-to-treat Population; PP: Per-Protocol Population

Tabelle 4-203 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Yamauchi et al. 2006

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Gabapentin 1200 mg/Tag und 1800 mg/Tag Begleittherapie bei Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1:2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Frauen und Männer ≥16 Jahre • Fokale elliptische Anfälle nach Definition der Internationale Liga gegen Epilepsie • 40 – 110 kg • Stabile und konstante Therapie mit maximal 2 Antikonvulsiva • Mindestens 8 fokale Anfälle während der 12-wöchigen Baseline-Phase <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Fortschreitende Läsionen im Zentralnervensystem, Enzephalopathie, oder histologische Läsionen in den letzten 2 Jahren • Schwangere oder stillende Frauen • Einnahme eines Medikamentes im Rahmen einer klinischen Studie in den vorrangegangenen 3 Monaten • Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den vorangegangenen 3 Jahren • Personen mit schlechten vordefinierten Laborwerten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 54 Zentren in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Initiale 12-wöchige Baseline-Phase. Anschließend 12 Wochen doppelblinde Phase. Abschließende Dosisreduktionsphase von 8 Tagen – 4 Wochen mit anschließendem 4-wöchigen Beobachtungszeitraum. <u>Gruppe 1 (Gabapentin 1200mg/Tag):</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	• 3x200 mg an Tag 1 • 3x400 mg an Tag 2 • 3x400 mg täglich bis Woche 12 <u>Gruppe 2 (Gabapentin 1800 mg/Tag):</u> • 3x200 mg an Tag 1 • 3x400 mg an Tag 2 • 3x600 mg an Tag 3 • 3x600 mg täglich bis Woche 12 • <u>Gruppe 3 (Placebo):</u> • 1x täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit (standardisiert auf Zeitintervall von 4 Wochen). <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Anfallshäufigkeit in der doppelblinden Phase im Vergleich zur Baseline-Phase. • 50%-Responder-Rate: Patientenanteil mit einer Reduktion ≥50% der standardisierten Anfallshäufigkeit vs. Baseline. • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline. • Anteil der anfallsfreien Patienten in der Behandlungsphase (100% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten deutlicher Anfallsreduktion in der Behandlungsphase (75% - 99.9% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten mäßiger Anfallsreduktion in der Behandlungsphase (50% - 74.9% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten leichter Anfallsreduktion in der Behandlungsphase (25% - 49.9% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten deutlicher Anfallsreduktion in der Behandlungsphase (75% - 99.9% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten ohne eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit in der Behandlungsphase (0% - 24.9% Anfallsreduktion) • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Anfallshäufigkeit in der Behandlungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen für die Studie wurden aus vorangegangenen Studien bestimmt. Alle Wirksamkeitsanalysen beziehen sich auf die Gruppen der „per-protocol set“ (PPS), definiert als Patienten, die die Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Bewertung der primären Zielkriterien, also die Verbesserung der Anfallshäufigkeit der Gabapentin 1200 mg/Tag-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe, wurde unter Verwendung einer Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Für die Analyse der sekundären Zielkriterien wurde die Verbesserung der Anfallshäufigkeiten der Gabapentin-1800-mg/Tag-Gruppe mit der der Placebogruppe verglichen. Für die Auswertung der Dosis-Wirkungs-Beziehung auf der Basis der Anfallshäufigkeitsverbesserung und der Responderrate wurde die „max t-Methode“ innerhalb des ANOVA Models angewendet. Die Responderrate in jeder Gruppe wird mittels dem Exakten Test nach Fisher ausgewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Gruppe 1 (Gabapentin 1200mg/Tag):</u> a) 86 b) 81 c) Nicht bekannt <u>Gruppe 2 (Gabapentin 1800 mg/Tag):</u> a) 41 b) 37 c) Nicht bekannt <u>Gruppe 3 (Placebo):</u> a) 82 b) 77 c) Nicht bekannt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 209 Patienten schlossen 194 (92,8%) die Studie ab; 15 Patienten schieden vorzeitig aus aufgrund einer Verschlimmerung der Anfälle (n = 3 Placebo), Sicherheitsgründen (n = 1 Placebo, n =4 Gabapentin 1200 mg/Tag, n = 3 Gabapentin 1800 mg/Tag) und administrative Gründe (n = 2 Placebo, n = 1 Gabapentin 1200 mg/Tag, n = 1 Gabapentin 1800 mg/Tag). Eine genaue Aufstellung der Studienabbrüche ist in nachfolgendem Flow-Chart abgebildet.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Studienbeginn: März 2000 Studienende: Oktober 2002

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

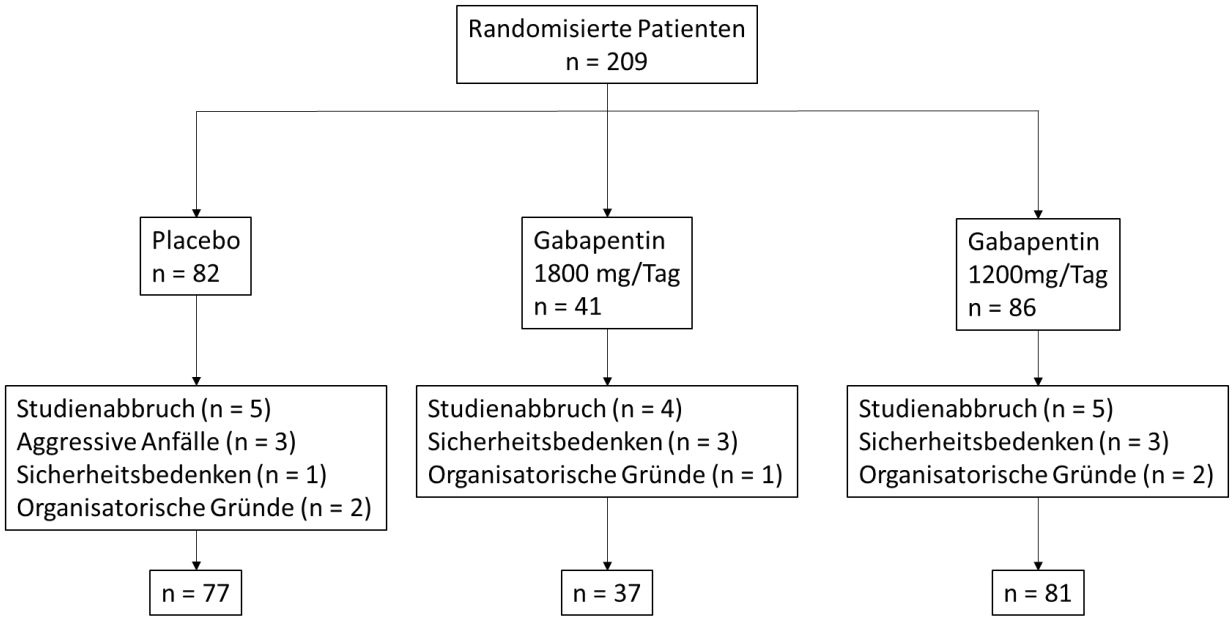


Abbildung 4-63 (Anhang): Patientenfluss in Studie Yamauchi et al. 2006

Tabelle 4-204 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sivenius et al. 1991

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (mit oder ohne sekundäre Generalisation) mit Gabapentin 900 mg/Tag oder 1200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Phase-III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:2:2 mit den Studienarmen Gabapentin 900 mg/Tag, Gabapentin 1200 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten mit schwerer Epilepsie und mindestens 4 oder mehr Anfällen im vorangegangenen Monat, welche trotz antikonvulsiver Medikation (1-2 Antikonvulsiva, Dosis derer mindestens 3 Monate vor Screening stabil) nicht ausreichend kontrolliert war <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit Pseudoanfällen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht bekannt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 12-wöchigen Baseline-Phase, in der die Anfallshäufigkeit der Patienten dokumentiert wurde, folgte die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Eine 2-tägige Dosisfindungsphase, in der die Patienten der Gabapentin-Behandlungsgruppen zu Tag 1 die Hälfte der finalen Dosis in 3x Verabreichungen bekamen und zu Tag 2 die finale Dosis (Gabapentin 900 mg/Tag Gruppe: 3x 300 mg/Tag, Gabapentin 1200 mg/Tag Gruppe: 3x 400 mg/Tag bzw. Placebo), folgte die Erhaltungsphase, in der die finale Dosierung bzw. Placebo gehalten wurde, zusätzlich zur bereits vorher eingestellten, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (mit oder ohne sekundäre Generalisation) mit Gabapentin 900 mg/Tag oder 1200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie mit Gabapentin 900 mg/Tag oder 1200 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bezüglich der Änderung der Anfallshäufigkeit von der Baseline- zur Behandlungsphase • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Blutplasmakonzentrationen von Gabapentin und begleitender Antikonvulsiva sowie biochemischer und hämatologischer Sicherheitsparameter **Erhebungszeiträume:** CT-Scan, EEG-Untersuchungen (sowie ein 24-Stunden EEG) vor Beginn der Studie. Insgesamt fand eine monatliche Untersuchung der Patienten statt, zu derer aufgetretene Anfälle und Nebenwirkungen dokumentiert wurden. Bestimmung der Serumlevel von Gabapentin und anderen Antikonvulsiva zu jedem Besuch (Monatlich)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zuteilungsverhältnis 1:2:2 (Gabapentin 1200 mg/Tag, Gabapentin 900 mg/Tag, Placebo)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Hersteller führte die Randomisierung durch
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Zum Vergleich der Anfallshäufigkeit zwischen der Baseline- und Behandlungsphase in den verschiedenen Behandlungsgruppen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Der Vergleich der Veränderungen in der Anfallshäufigkeit zwischen der Placebo-Gruppen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und den Gabapentin-Behandlungen wurde dem Kruskall-Wallis-Test durchgeführt **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Das Auftreten von Nebenwirkungen sowie die Analyse der Blutproben (Serumlevel von Gabapentin und anderer Antikonvulsiva) wurde deskriptiv exploriert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gabapentin 900 mg/Tag a) 16 b) 16 c) 16 Gabapentin 1200 mg/Tag a) 9 b) 9 c) 9 Placebo a) 18 b) 18 c) 18
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

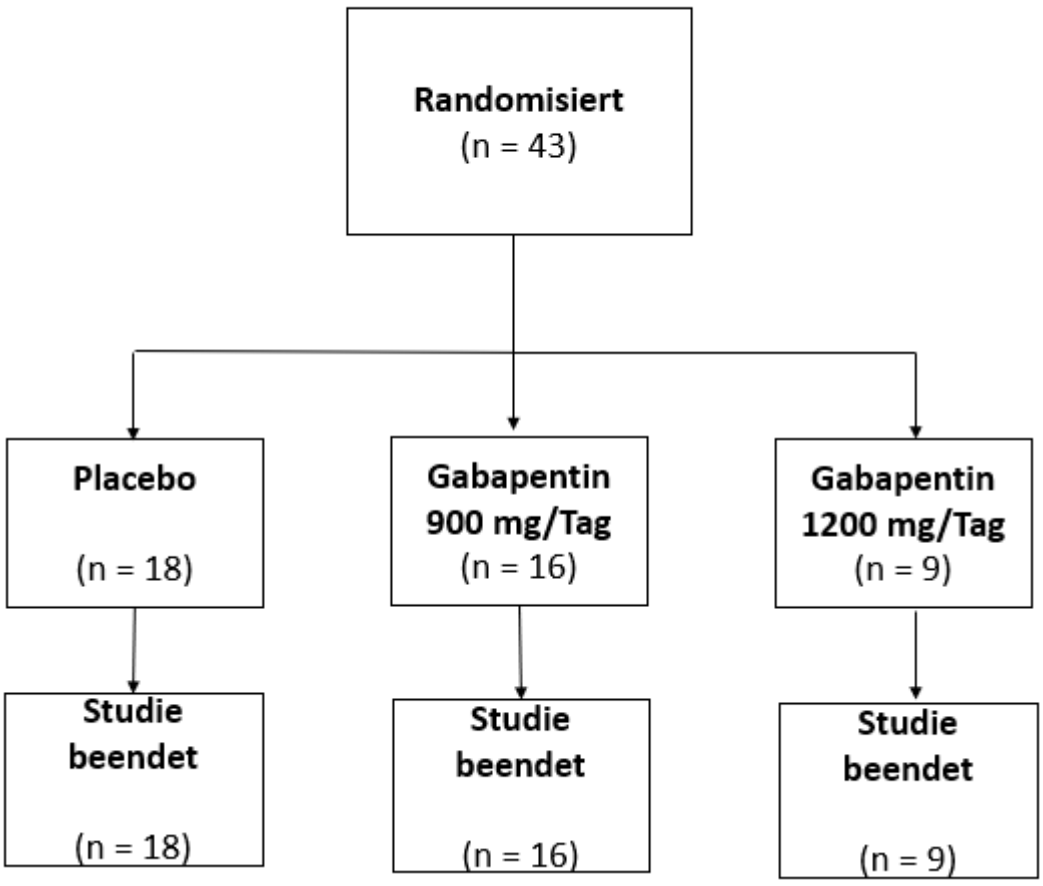


Abbildung 4-64. (Anhang): Patientenfluss in Studie Sivenius 1991

Tabelle 4-205 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Leach et al. 1997

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit (bezüglich der kognitiven Funktionen) der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit Gabapentin 1200-2400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 32-wöchige Phase-III Crossover-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 mit den Studienarmen Gabapentin (1200-2400 mg/Tag) und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten, deren partielle Epilepsie (mit oder ohne sekundäre Generalisation) trotz stabiler Dosierung von 1-2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert war • Patienten mit mindestens 4 Anfällen/Monat in den vorangegangenen 3 Monaten • Patienten mit guter medikamentöser Verträglichkeit • Patienten, die ihre Anfälle selbstständig dokumentieren konnten <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Nicht bekannt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Western Infirmary in Glasgow
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studie wurde vom lokalen Ethikausschuss genehmigt. Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung. Nach der 4-wöchigen Baseline-Phase, folgte die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Innerhalb der Gabapentin-Gruppe ergab sich folgendes Dosierungsschema: Eine Erhöhung der täglichen Dosis erfolgte sukzessive in 4-wöchigen Intervallen (Woche 1-4: 1200 mg/Tag, Woche 5-8: 1800 mg/Tag und Wochen 9-12: 2400

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mg/Tag, jeweils 3x/täglich bzw. Placebo). Nach Testung der drei unterschiedlichen Dosierungen bzw. Placebo, durchliefen die Patienten eine 4-wöchige Abtitrationsphase, bevor sie gemäß des Crossover-Designs zur anderen Gruppe wechselten und eine erneute 3-monatige Behandlungsphase durchliefen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit (bezüglich der kognitiven Funktionen) der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit Gabapentin 1200-2400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-2 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie (mit Gabapentin 1200-2400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der Reduktion der 28-tägigen Anfallshäufigkeit (einfach, komplex und sekundär generalisiert) von der Baseline- zur doppelblinden Phase • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Anteils der Patienten, die als „Responder“ (≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit von der Baseline- zur doppelblinden Phase) galten (Responder-Rate) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen • Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich neuropsychologischer Testungen: 4 Psychomotorische Tests, aus denen ein psychomotorischer Score gebildet wurde, der alle Tests gleichwertig gewichtete (Entscheidungszeit, Bewegungszeit, Test zur Erkennung von Schwellenwerten, Stroop-Test), außerdem Gedächtnistests (Digit-Span-Memory-Test, gepaarter Assoziations-Lerntest), aus denen ebenfalls ein Gesamtscore ähnlich dem psychomotorischen Score gebildet wurde • Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit bezüglich subjektiv empfundener kognitiver Funktionen (SEALS-Fragebogen) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Blutplasmakonzentrationen von Gabapentin und begleitender Antikonvulsiva **Erhebungszeiträume:** Psychomotorische und kognitive Tests (insgesamt 10, 4 psychomotorische und 6 Gedächtnistests) wurden vor jeder Gabapentin-Erhöhung (also alle 4 Wochen) durchgeführt. Patienten wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		individuelle Besuchstermine (immer zu gleichen Zeit am Tag, um Schwankungen der Blutplasmakonzentrationen zu vermeiden) zugewiesen. Verträglichkeit wurde bei jedem Besuch überprüft.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Gruppe erhielt die gleiche Zahl täglicher Dosen (3x) wie die Gabapentin-Gruppe, um die Verblindung aufrechtzuerhalten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Das primäre Wirksamkeitskriterium der Anfallkontrolle war der Vergleich der Anfallshäufigkeit während der Gabapentin-Behandlung und Placebo-Behandlung. Anfallshäufigkeiten waren durch eine Log-Transformation normalisiert, bevor sie mit einer Varianzanalyse (ANOVA) analysiert wurden. Individuelle Ergebnisse der kognitiven Funktionstests wurden durch Wilcoxon-Rang-Vorzeichen Tests analysiert. Zusammengesetzte Score des Gedächtnisses und der psychomotorischen Leistung wurde durch die Summation normalisierter Scores für verwandte Assessments mit einer ANOVA verglichen. Die 5 SEALS-Subscores, die Scores der Nebenwirkungen und die Skala visuelle Analogie-Skala für Schläfrigkeit wurden mit einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) untersucht, Woche 0 und 16-Scores als Kovariaten. Alle verwendeten ANOVA- und ANCOVA-Modelle nutzten angepasste Patienten-, Perioden- und Behandlungseffekte. Die Titration der Dosis im Studiendesign machten die Dosis und Zeit der Behandlung zu einem Confounder in der Analyse, daher wurden keine direkten Vergleiche zwischen den Dosis-Level durchgeführt. Die primäre Analyse gruppierte Daten für die Dosis-Level. Bei Auswertung individueller Dosen, wurde dies durch einen Vergleich eines spezifischen Dosis-Levels mit der korrespondieren Dosis Placebo erreicht
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gabapentin 1200-2400 mg/Tag (Erste Phase) a) 14 b) 14 c) 11 Placebo (Erste Phase) a) 13 b) 13 c) 10
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

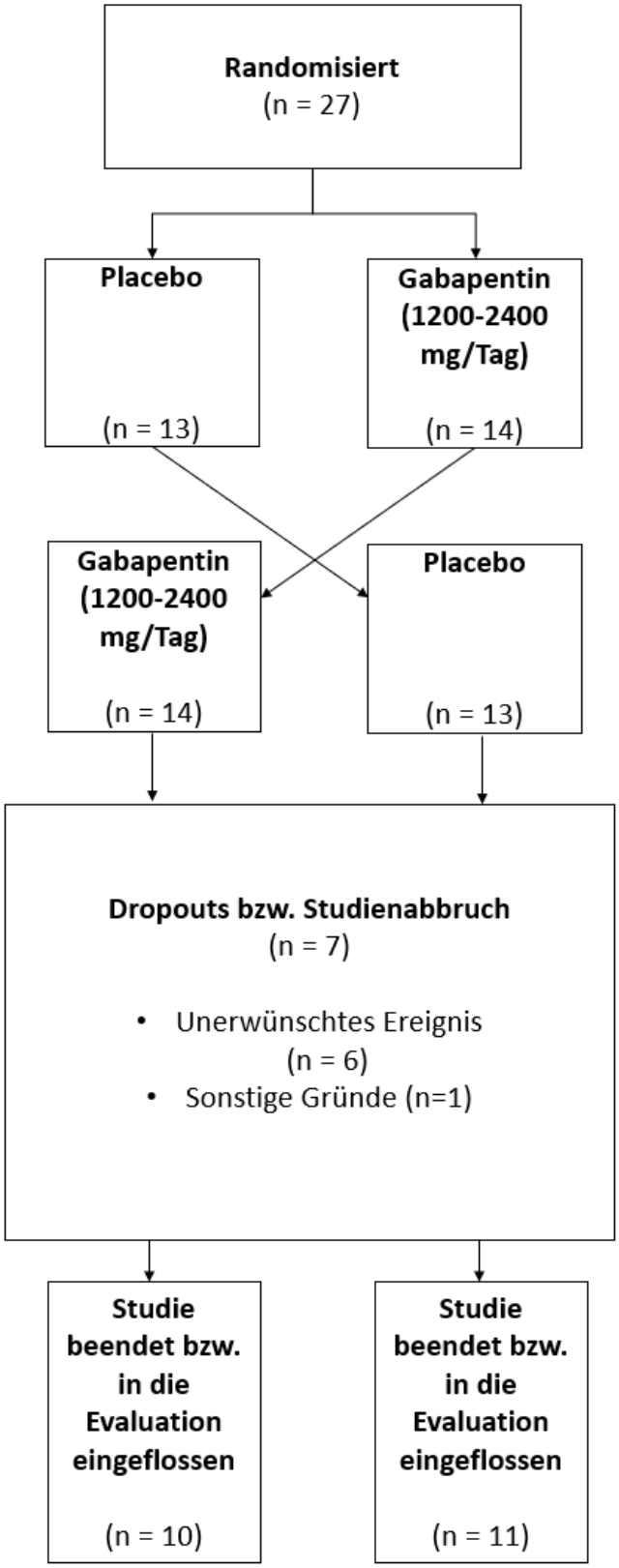


Abbildung 4-65 (Anhang): Patientenfluss in Studie Leach et al. 1997

Tabelle 4-206 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie The UK Gabapentin Study Group 1990

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie der UK Gabapentin Study Group von 1990 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design. Dabei wird die Wirksamkeit von Gabapentin als Zusatztherapie im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Therapie-resistenter partieller Epilepsie untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Studie bestand aus zwei Teilen. In der dreimonatigen Run-in-Phase wurde ein Baseline-Wert für die Anfall-Häufigkeit ermittelt. Anschließend wurde den Patienten für 14 Wochen entweder Gabapentin oder Placebo verabreicht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Mindestens ein partieller Anfall pro Woche, mit oder ohne sekundäre Generalisierung, trotz adäquater Medikation mit einem oder zwei Standard-Antikonvulsiva Bekannte Ausschlusskriterien • < 1 Anfall pro Woche zur Baseline • < 56 Tage im Anfall-Tagebuch dokumentiert • Studienmedikation für mehr > 14 Tage unterbrochen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der UK Study Group organisiert und an Zentren in Großbritannien und Deutschland durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Run-in: Dreimonatige Protokollierung der Anfall-Häufigkeit zur Ermittlung von Baseline-Werten, anschließend Randomisierung. Gruppe 1: Gabapentin • Woche 1+2: 600 mg (3 × 200 mg) Gabapentin täglich • Woche 3-14: 1200 mg Gabapentin täglich Gruppe 2: Placebo • Placebo-Kapseln, identisch den Gabapentin-Kapseln in Anzahl und Form

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> • Responder-Rate (% der Patienten, bei denen sich die Anzahl der Anfälle um mindestens 50 % gegenüber dem Baseline-Wert verringert hat) und Response-Verhältnis <u>Weitere Zielkriterien:</u> • Anfall-Häufigkeit • Unerwünschte Ereignisse • Biochemische und hämatologische Routineuntersuchungen in den Wochen 0, 2, 6, 10 und 14 • Plasmakonzentration von Gabapentin und anderer Antikonvulsiva in den Wochen 0, 2, 6, 10 und 14
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Fallzahl von 120 Patienten bestimmt. Diese Zahl errechnet sich anhand folgender Annahmen: • eine Wahrscheinlichkeit von 80 %, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten, basierend auf • einer Responder-Rate von 15 % im Placebo-Arm und von 45 % im Gabapentin-Arm • einem Typ-I-Fehler von 5 % • einer Drop-out-Rate von 20 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zwischen den Behandlungsarmen.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der	Nicht bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, es waren also sowohl Patienten also auch Prüfärzte verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In beiden Behandlungsarmen (Gabapentin und Placebo) wurden den Patienten identisch aussehende Kapseln verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Verteilung der Baseline-Variablen zwischen den Behandlungsarmen wurde mittels des Wilcoxon- oder Fishers exaktem T-Test verglichen. Fishers exakter T-Test (zweiseitig) wurde verwendet, um die Responder-Raten zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen. Ein mögliche Zentrumseffekte wurden mittels logistischer Regression analysiert. Die Response-Rate wurde mittels einer Varianzanalyse, die die Interaktionen bezüglich Behandlung, Zentrum, und Behandlung durch Zentrum, berücksichtigte, analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive	Siehe Flussdiagramm.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 127 Patienten b) Gabapentin: 61 Patienten, Placebo: 66 Patienten c) Insgesamt wurden 14 Patienten von der Analyse der Wirksamkeitsdaten ausgeschlossen. Weitere Angaben dazu sind nicht bekannt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 14 Patienten von der Analyse der Wirksamkeitsdaten ausgeschlossen (Ausschlusskriterien s. o.). Über den Zeitpunkt des Ausschlusses ist nichts bekannt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

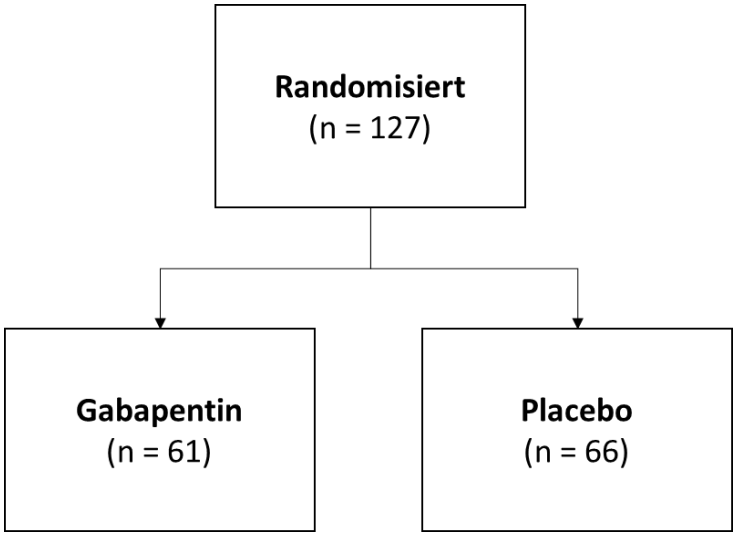


Abbildung 4-66 (Anhang): Patientenfluss in Studie The UK Gabapentin Study Group 1990

Tabelle 4-207 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie The US Gabapentin Study Group No. 5 1993

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie der US Gabapentin Study Group No. 5 von 1993 ist eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design. Dabei werden die Sicherheit, die Wirksamkeit und die Dosisabhängigkeit von Gabapentin als Zusatztherapie im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1:2:1. Die Studie bestand aus zwei Teilen. In der dreimonatigen Run-in-Phase wurde ein Baseline-Wert für die Anfall-Häufigkeit ermittelt. Anschließend wurden die Patienten auf den Placebo-Arm oder auf einen der drei Gabapentin-Arme (600 oder 1200 oder 1800 mg pro Tag) randomisiert und 12 Wochen behandelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten mit dokumentierten partiellen Anfällen, die refraktär gegenüber den verfügbaren antiepileptischen Arzneimitteln sind • Im Durchschnitt mindestens vier klar erkennbare partielle Anfälle pro Monat in den drei Monaten vor Baseline-Erhebung • Männliche oder weibliche Patienten ab ≥ 16 Jahren • Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Verwendung einer sicheren Verhütungsmethode <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit atypischen Absence-Anfällen oder nicht-epileptischen Anfällen • Schwangere oder stillende Patientinnen • Eine progressive strukturelle Läsion im ZNS oder eine progressive Enzephalopathie • Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz • Weiße Blutkörperchen < 3000/mm³ • Neutrophile < 1500/mm³ • Erhalt anderer antiepileptischer Prüfarzneimittel innerhalb der letzten drei Monate • Erhalt von mehr als einer Dosis von zwei Prüfarzneimitteln

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb des letzten Jahres • Chronischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten drei Jahre
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der US Study Group No. 5 organisiert und an 15 Zentren in den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Run-in: Dreimonatige Protokollierung der Anfall-Häufigkeit und der Serumkonzentration der antiepileptischen Arzneimittel zur Ermittlung von Baseline-Werten, anschließend Randomisierung. Gruppe 1: Placebo Gruppe 2: Gabapentin (600 mg pro Tag) Gruppe 3: Gabapentin (1200 mg pro Tag) Gruppe 4: Gabapentin (1800 mg pro Tag) Alle Patienten erhielten drei Kapseln täglich. In den Gabapentin-Armen wurde die Dosierung über zwei oder drei Tage von 300 oder 600 mg pro Tag am ersten Tag auf 600, 1200 oder 1800 mg pro Tag erhöht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: • Response-Verhältnis Weitere Zielkriterien: • Anfall-Häufigkeit • Responder-Rate (Reduktion der Anfälle von ≥ 50 % gegenüber Baseline) • Veränderung der Anfall-Häufigkeit (%) • Unerwünschte Ereignisse inkl. Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Neurologische Untersuchungen in den Wochen 0, 2, 4, 8 und 12 • Klinische Laboruntersuchungen in den Wochen 0, 2, 4, 8 und 12 • Plasmakonzentration der antiepileptischen Arzneimittel in den Wochen 0, 2, 4, 8 und 12 • Fähigkeit des Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen: Gleich, besser oder schlechter im Vergleich zur Baseline (Beurteilung durch Patienten und Prüfarzt zum Studienende)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die	Es wurde eine Fallzahl von 180 Patienten mit jeweils 90 auswertbaren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Fallzahlen bestimmt?	Patienten für den Placebo- und den Gabapentin (1200 mg pro Tag)-Arm bestimmt. Diese Zahl errechnet sich unter der Annahme einer 80 %-igen Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied von 20 % in den Responder-Raten (bei $p < 0,05$, zweiseitig) zu detektieren, wenn von einem Placebo-Ansprechen von 15 % ausgegangen wird. Fallzahlen von jeweils > 45 Patienten für die Gabapentin-Arme mit 600 und 1800 mg pro Tag wurden als ausreichend erachtet, um die statistische Signifikanz in diesen Gruppen zu testen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1:2:1 zwischen den Behandlungsarmen.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, es waren also sowohl Patienten also auch Prüfärzte verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In allen Behandlungsarmen (Gabapentin und Placebo) wurden den Patienten identisch aussehende Kapseln verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Response-Rate wurde mittels einer Varianzanalyse (ANOVA), die die Interaktionen bezüglich Behandlung, Zentrum, und Behandlung durch Zentrum, berücksichtigte, analysiert. Die Responder-Rate wurde mittels Fischers exaktem T-Test analysiert. Dosis-Response wurde mittels der Resultate für das Response-Ratio und dem nicht-parametrischen Trendtest nach Jonckhere analysiert. Dabei gilt die Annahme der Nullhypothese (0 mg = 600 mg = 1200 mg = 1800 mg) gegenüber der Alternativhypothese (0 mg ≥ 600 mg ≥ 1200 mg ≥ 1800 mg), wobei mindestens eine der Ungleichheiten strikt ist. Subjektive, globale Auswertungen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Das Studienprotokoll spezifizierte 1200 mg pro Tag als die Dosis, die zum Vergleich mit Placebo für die Ergebnisse zum Response-Ratio und der Responder-Rate herangezogen wird. Zusätzliche Analysen wurden für die Behandlungsarme mit 600 und 1800 mg pro Tag vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) 306 Patienten b) Placebo: 98 Patienten Gabapentin (600 mg pro Tag): 53 Patienten Gabapentin (1200 mg pro Tag): 101 Patienten Gabapentin (1800 mg pro Tag: 54 Patienten c) Insgesamt wurden 18 Patienten von der Analyse der Wirksamkeitsdaten ausgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 18 Patienten von der Analyse der Wirksamkeitsdaten ausgeschlossen, da bei ihnen für mehr als 14 Tage die Studienmedikation nicht verabreicht wurde oder die Anfall-Häufigkeit nicht adäquat protokolliert wurde. Über den Zeitpunkt des Ausschlusses ist nichts bekannt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum zwischen Mai 1987 und November 1989 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete im November 1989.
a: nach CONSORT 2010.		

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

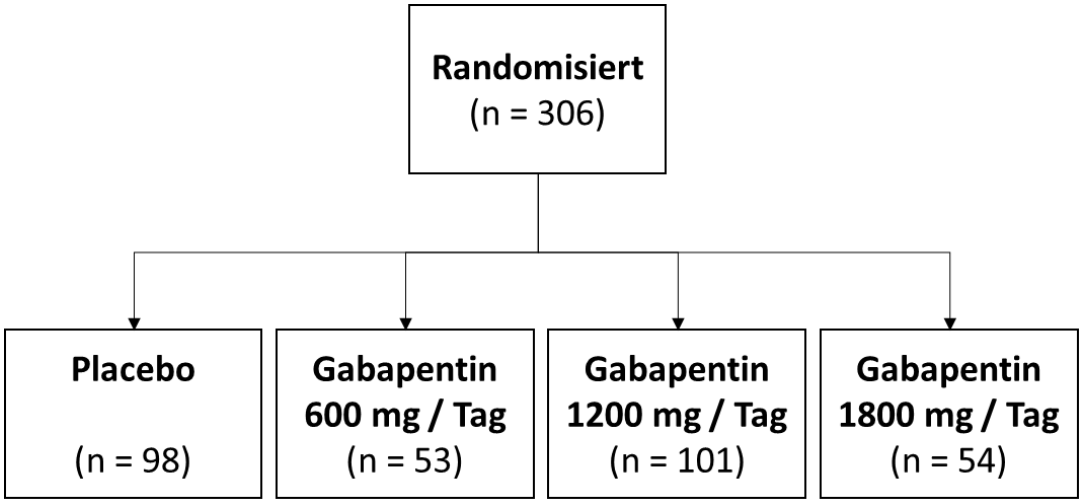


Abbildung 4-67 (Anhang): Patientenfluss in Studie The US Gabapentin Study Group No. 5 1993

Tabelle 4-208 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EP0008 (0008)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von Lacosamid (200 oder 400 mg/Tag) begleitend verabreicht mit 1-3 Antikonvulsiva in japanischen und chinesischen Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 27-wöchige Phase-III-Studie in 3 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Lacosamid.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante Amendments vor Einschluss des ersten Patienten: • Zeitliche Begrenzung der Ergebnisse von EKG, CT und MRT vor der Screening-Visite bezüglich der Auswertung wurde den Einschlusskriterien hinzugefügt. • Die Columbia-Suicide-Severity-Rating-Skala (C-SSRS) wurde für jede Visite und jedes Studienzentrum vorgeschrieben. • Der Ausdruck „aktiv“, der in den Ausschlusskriterien bezüglich der Suizidalität verwendet wird, wurde in „gegenwärtig“ geändert, um mit den von C-SSRS genutzten Begrifflichkeiten übereinzustimmen. • relevante Amendments nachdem 36 Patienten randomisiert wurden: • Die Definition von Einschlusskriterium Nr. 6 wurde verdeutlicht, indem nur oral eingenommene und täglich verabreichte begleitende Antikonvulsiva zugelassen wurden und die Einnahme von Benzodiazepinen als Notfallmedikation bis zum Eintritt in die Baseline-Phase akzeptiert war. • Die Definition von Ausschlusskriterium Nr. 20 wurde verdeutlicht, so dass VNS-Implantationsoperationen erlaubt waren. • Suizidale Gedanken und Verhalten sowie klinisch signifikante neurologische Untersuchungsergebnisse durchgehend in der Studienphase wurden als zu berichtende unerwünschte Ereignisse erklärt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. • Patienten mussten als zuverlässig gelten, die Protokollbedingungen, den Zeitplan der Visiten und die Einnahme der Medikamente gemäß Prüfplan einzuhalten. • Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 70 Jahren. • Gut charakterisierte lokalisations-bezogene Epilepsie entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). • Patienten mussten in den letzten 2 Jahren vor Therapiebeginn fokal-auftretende Anfälle haben trotz der Einnahme von mindestens 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Antikonvulsiva und durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage mit einer Anfall-freien Phase nicht länger als 21 Tage in der 8-wöchigen Phase vor Eintritt in die Baseline-Phase. • Patienten mussten bei einer stabilen Dosierung von mindestens einem, aber nicht mehr als 3 Antikonvulsiva sein Vagusnervstimulation (VNS) war erlaubt und wurde nicht als Antikonvulsivum gewertet. Nur oral verabreiche und tägliche Einnahmen wurden gestattet. Der VNS musste mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss platziert sein. Dosierungen der Antikonvulsiva und Einstellungen des VNS mussten stabil für mindestens 4 Wochen vor Eintritt in die Baseline-Phase sein. Benzodiazepine als Notfallmedikation waren bis zum Eintritt in die Baseline-Phase akzeptiert. • Minimales Körpergewicht von 40 kg. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten, die zuvor an dieser Studie teilgenommen haben oder einer Studie mit der Behandlung von Lacosamid zur Verfügung standen. • Patienten, die an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassenen Medikamenten oder Medizinprodukten innerhalb von 8 Wochen vor Einschluss in die Studie teilgenommen haben oder derzeit daran teilnehmen. • Patienten mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre. • Patienten mit jeglicher medizinischer oder psychiatrischer Kondition, die nach Ansicht des Prüfers die Gesundheit des Patienten gefährden würde. • Patienten mit bekannten schweren anaphylaktischen Reaktionen oder ernsten Blutdyskrasien. • Patienten mit akuten oder sub-akuten progressiver Krankheit des zentralen Nervensystems. • Patienten mit einer Krankengeschichte eines Suizidversuchs oder derzeitigen Suizidgedanken innerhalb der letzten 6 Monate, die durch eine positive Antwort auf Fragen 4 und 5 bei dem C-SSRS Screening angedeutet werden. • Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegen jegliche Bestandteile der Studienmedikation. • Schwangere, stillende oder sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode benutzen. • Patienten mit Werten bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST) oder gesamt Bilirubin-Level die die obere Grenze des Sollwertbereichs (ULN) um mehr als das doppelte oder alkalische Phosphatase Level mehr als das 3-fache ULN übersteigen. • Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion; Kreatinin-Clearance <30 ml/min bei Visite 1. • Patienten mit Tachyarrhythmie-Bradykardie-Syndrom ohne Schrittmacher oder zweiter oder dritter Grad eines Vorhofkammerblocks oder andere klinisch signifikante EKG-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Unregelmäßigkeiten. • Patienten mit bekannter Natrium Ionenkanalerkrankung, wie Brugada Syndrom. • Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten. • Patient hat New York Heart Association Klasse III oder IV Herzinsuffizienz. • Patienten mit Krankengeschichte und Gegenwart bekannter Pseudo-Anfälle, Konversionsstörung oder anderen nicht-epileptischen Ereignissen, die mit Anfällen verwechselt werden könnten. • Patienten mit gebündelten Anfällen in den letzten 8 Wochen vor Visite 1. • Patienten mit Krankengeschichte mit primär generalisierten Anfällen. • Patienten mit einer Krankengeschichte eines Status epilepticus während der letzten 12 Monate vor der 1. Visite. • Patienten, die innerhalb 2 Jahre vor der ersten Visite eine Operation wegen Epilepsie hatten (ausgenommen VNS Implantation). • Patienten unter derzeitiger oder bis 6 Monate zurückliegender Behandlung mit Felbamat (FBM). • Patienten unter Behandlung von Vigabatrin (VGB) in den zurückliegenden 6 Monaten. • Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Phase eine ketogene Diät machten. • Patienten mit medizinischem Zustand, der erwartungsgemäß Einfluss auf die Medikamentenaufnahme, -verteilung, den Metabolismus oder die Ausscheidung hat. • Patienten, die regelmäßig innerhalb 4 Wochen vor Visite 1 eine der folgenden Medikamente zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems eingenommen haben: Antischizophrene Mittel, Psychostimulanzien, Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren, Barbiturate (ausgenommen solche als begleitende krampflösende Mittel), Betäubungsmittel, Kaliumbromid, Natriumbromid, Calciumbromid, Pregabalin oder pflanzliche Medikamente, die für Epilepsie zugelassen sind.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration UCB Pharma SA and UCB Japan Co. Ltd. und Monitoring durch PAREXEL China Co., Ltd. (China) und PAREXEL International Inc. (Japan). 72 Studienzentren in 2 Ländern (China und Japan)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm 1 100 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Placebo Nach einer 8-wöchigen Baseline-Phase, gingen die Patienten in die 4-wöchige Auftitrationsphase über (Visite 3) und erhielten, wenn sie die Auswahlkriterien erfüllten, entweder Placebo oder 100 mg/Tag Lacosamid (LAC). Die Studienmedikation wurde 2x täglich oral verabreicht. Patienten, die für 200 mg/Tag LAC randomisiert waren,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhielten 100 mg/Tag LAC in der ersten Woche und 200 mg/Tag LAC für die restlichen 3 Wochen der Auftitrationsphase. Bei Patienten, die für 400 mg/Tag LAC randomisiert wurden, wurde die Dosis um 100 mg/Tag pro Woche erhöht bis die 400 mg/Tag Dosierung zu Beginn der vierten Woche erreicht wurde. Eine Rücktitration am Ende der Auftitrationsphase war erlaubt (200 mg/Tag zu 100 mg/Tag LAC; 400 mg/Tag zu 300 mg/Tag LAC) wenn der Patient die randomisierte Zieldosierung nicht tolerieren konnte. Patienten, die LAC zu einem früheren Zeitpunkt während der Auftitrationsphase, oder die die reduzierte Dosis (100 mg/Tag oder 300 mg/Tag) nicht tolerieren konnten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Sobald die Dosis reduziert wurde, konnte sie in der Erhaltungsphase nicht wieder erhöht werden. Patienten, die die Auftitrationsphase abgeschlossen hatten, gingen in eine 12-wöchige Erhaltungsphase über. Bei Übergang der Patienten in eine Anschlussstudie (EP0009) wurde in einer 2-wöchigen Konvertierungsphase die Dosis in einer doppelblinden Methode von der Dosis der Erhaltungsphase auf 200 mg/Tag LAC umgestellt. Bei allen Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausstiegen oder die die Studie abschlossen, aber nicht in die EP0009 eintraten, wurde in einer 3-wöchigen Abtitrationsphase die LAC-Dosis in einer doppelblinden Methode reduziert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Bewertung der Wirksamkeit von Lacosamid bei konstanter Verabreichung mit 1 bis 3 begleitenden Antikonvulsiva in Japanischen und Chinesischen Patienten mi oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten **Sekundäre Zielkriterien:** • Bewertung der Sicherheit und Toleranz von Lacosamid, die Dosis-Wirkungs-Beziehung der Wirkung und Sicherheit von LAC und die steady-state Plasmakonzentration von LAC. Erhebungszeitpunkte: • zu Beginn, in der Mitte und am Ende der 8-wöchigen Baseline-Phase (Visiten 1-3); in der zweiten und vierten Woche der Auftitrationsphase (Visiten 4 und 5); alle 4 Wochen während der 12-wöchigen Erhaltungsphase (Visiten 6-8); eine abschließende Sicherheitsvisite am Ende der 2-wöchigen Konvertierungsphase oder am Ende der 3-wöchigen Abtitratonsphase (Visite 9).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Studienergebnissen von SP667, SP754 und SP755 wurde eine angenommene Effektstärke von 0,371 auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,286 und einer Standardabweichung von 0,77 berechnet. Der Unterschied von -0,286 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer etwa 25%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren jeweils 180 Patienten im Placebo-Arm und im Behandlungsarm LAC 400 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 93% zu erkennen. Mit der Annahme von 20% Screening-Fehlern wurden ungefähr 676 Patienten ins Screening eingeschlossen, 507 Patienten in China und 169 Patienten in Japan.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungsanrufs mittels Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) durch PAREXEL Informatics.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die Gruppen Placebo, LAC 200 mg/Tag und LAC 400 mg/Tag randomisiert. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Land (Japan oder China).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Um einen Patienten zu randomisieren (Visite 3) kontaktierte der Prüfer oder Beauftragte das IVRS/IWRS und stellte kurz Details über den zu randomisierenden Patienten zur Verfügung. Das IVRS/IWRS informierte automatisch den Prüfer oder Beauftragten über die Patienten-Randomisierungsnummer. Das IVRS/IWRS wies die Kit-Nummer den Patienten zu, basierend auf den Patientennummern während des Studienverlaufs.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Alle Details bezüglich Patientenbehandlungen (Gruppierung und Dosis) wird von dem interaktiven Sprach- oder Webantwortsystem (IVRS/IWRS) zugewiesen und unterhalten. Das zentralisierte IVRS/IWRS wird genutzt um geeignete Patienten einem Behandlungsarm zuzuweisen, basierend auf einem vorgegebenen Randomisierungs- und/oder Packungsplan. Das IVRS/IWRS wird individuelle Zuweisungen für die Patientenkits mit Studienmedikamenten entsprechend des Visitenplans generieren. Um einen Patienten einzuschließen (Visite 1), musste der Prüfarzt oder Beauftragte das IVRS/IWRS kontaktieren und stellte kurz Details über den zu randomisierenden Patienten zur Verfügung. Jeder Patient erhielt eine 5-stellige Nummer, die ihm bei Screening zugewiesen wurde und die als Identifikation des Patienten während der Studie diente.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden	a) ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	/ Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Lacosamid wurde als Filmtabletten mit sofortiger Freigabe in den Stärken 50 mg (pink) und 100 mg (dunkelgelb) geliefert. Placebo wurde als Filmtabletten in passender Größe und Farbe bereitgestellt. So waren weder der Prüfarzt noch der Patient in der Lage, zu unterscheiden, ob Patienten Lacosamid oder Placebo erhielten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsvariable war der Unterschied in der fokal auftretenden Anfallsfrequenz pro 28 Tage von der Baseline- bis zur Erhaltungsphase. Die Kalkulation war: Fokal auftretende Anfallsfrequenz ist gleich die Anzahl der fokal auftretenden Anfälle über ein spezifisches Zeitintervall mal 28 geteilt durch die Anzahl der Tage in dem Intervall mit verfügbaren Tagebuchdaten. Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde mit einem ANCOVA-Modell evaluiert mit Faktor für Behandlung und Kovariablen Land und log-transformierte Durchschnittsanfallsfrequenz während der Baseline auf der log-transformierten 28-Tag fokal auftretenden Anfallsfrequenz durch Nutzung der Transformation von ln(X+1), wobei X die 28-Tag Anfallsfrequenz während der Erhaltungsphase war und sich ln auf den natürlichen log bezieht. Die prozentuale Reduktion gegenüber Placebo wurde durch 100*(1–exp [LSMTRT-LSMPBO]) geschätzt (LSM ist die Methode der Kleinsten Quadrate), wobei sich „TRT“ auf die „200 mg/Tag LAC-Behandlung“ oder „400 mg/Tag LAC-Behandlung“ bezieht und „PBO“ auf Placebo. Die paarweisen Vergleiche von LAC-Behandlungsgruppen gegen Placebo wurden bei einem 2-seitigen 5 % Signifikanzlevel durchgeführt. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Weitere Informationen bei ≥50% Erfolgsquote von Baseline zu Erhaltungsphase, prozentuale Änderung in der Anfallsfrequenz von Baseline zu Erhaltungsphase und Änderungen in Anfallsfrequenz von Baseline zu Behandlungsphase dienten als sekundäre Endpunkte. Die prozentuale Änderung in der fokal auftretende Anfallsfrequenz pro 28 Tage wurde mit folgender Formel kalkuliert: Prozentuale Änderung ist gleich die Differenz der Anfallsfrequenz pro 28 Tage während der spezifischen Phase und Anfallsfrequenz pro 28 Tage während der Baseline-Phase mal 100 geteilt durch Anfallsfrequenz pro 28 Tage während der Baseline-Phase.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden durchgeführt. Inferentielle Statistiken für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurden präsentiert, basierend auf der Änderung von der Baseline Anfallsfrequenz pro 28 Tage, ANCOVA-Modell adjustiert für Land und log-transformierte Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anfallsfrequenz und Effekte für Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe. Die untersuchten Subgruppen waren Geschlecht (männlich, weiblich), Nutzung einer Vagusnervstimulation (ja, nein), Land (China, Japan), Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1, 2, 3), vorangegangen genutzte Antikonvulsiva (1, 2, 3, ≥4), Klasse von Antikonvulsiva.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagram
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lacosamid 200 mg/Tag a) n=183 b) n=183 c) n=182 Lacosamid 400 mg/Tag a) n=181 b) n=180 c) n=179 Placebo a) n=184 b) n=184 c) n=183
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 28. September 2012 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 06. August 2014 Erstellung des Studienberichts: 16. Januar 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

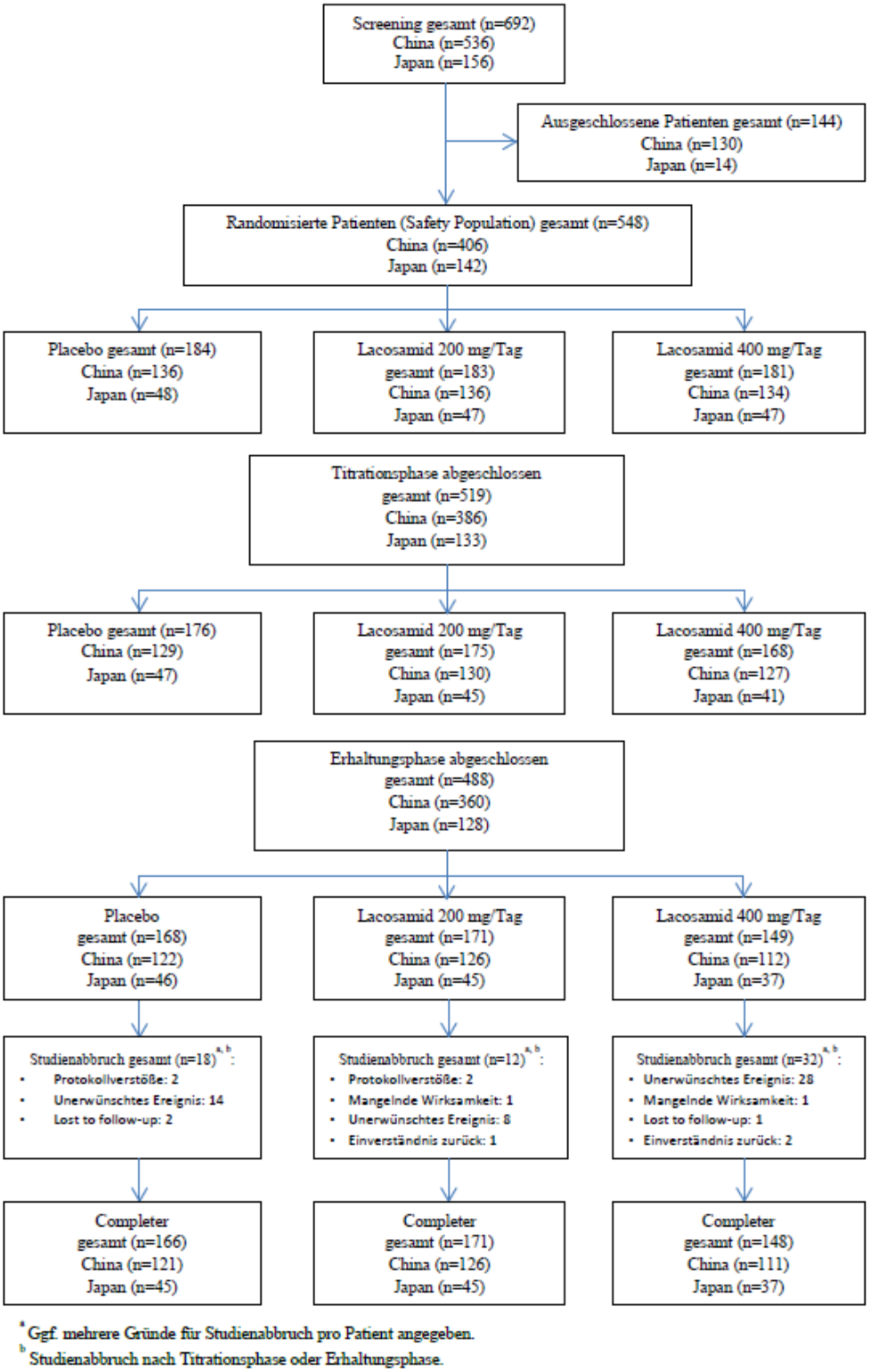


Abbildung 4-68. (Anhang): Patientenfluss in Studie EP0008 (0008)

Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP667 (0667)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid (200, 400 und 600 mg/Tag) begleitend verabreicht mit 1-2 Antikonvulsiva in Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten. Sekundäres Ziel war eine potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antikonvulsiva-Komedikationen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 29-wöchige Phase-II-Dosisfindungsstudie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Brivaracetam.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: • Reduktion der Zahl der geplanten eingeschlossenen Patienten von 500 auf 486 Patienten sowie der randomisierten Patienten von 450 auf 432 Patienten aufgrund der geringen Ausfallraten (Amendment 3 vom 20. Oktober 2003) • Patienten mit refraktärer Epilepsie und geringer Erhöhung der Lebertest(s) (< 2 X ULN) bei Baseline sowie Patienten mit refraktärer Epilepsie, die mit trizyklischen Antidepressiva und verwandten Stoffen behandelt wurden, durften eingeschlossen werden (Amendment 2 vom 17. April 2003).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. • Männliche und weibliche Patienten von 18 bis 65 Jahren. • Diagnosis einer fokalen Epilepsie mit einfach und/oder komplex-fokalen Anfällen beide mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). • Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva. • Während der 8-wöchiger Baseline-Phase durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. • Stabile Dosis von 1 oder 2 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten oder vorherige Einnahme von Lacosamid (z. B. in Studie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anamnese einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in den letzten 2 Jahren • Jedwede medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die die Gesundheit des Patienten gefährden oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte. • Schwangerschaft/Stillen/gebärfähiges Alter ohne medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode • Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase, Bilirubin oder Serum-Kreatinin, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen. • Diastolischer Blutdruck im Sitzen <60mm Hg oder > 105 mm Hg; Ruhepuls <45/min oder >110/min • Anamnese einer schweren anaphylaktischen Reaktion oder schweren Blutauffälligkeit • Nicht-epileptische oder psychogene Anfälle • Anfallshäufungen während der 8-wöchigen Baseline-Phase • Anamnese von primär generalisierten Anfällen oder eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten • Begleitende oder vorherige Therapie mit Felbamat in den letzten 6 Monaten oder begleitende Behandlung mit Vigabatrin • Progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem oder eine progressive Enzephalopathie • Klinisch signifikante Erkrankung, Krankheitsbild oder kurz zurückliegende chronische Einnahme von nicht-Antikonvulsiva, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion interagieren könnte. • Behandlungen in den letzten 4 Wochen, die das ZNS beeinflussen, außer Antikonvulsiva • Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (≤450 msec bei Männern und ≥470 msec bei Frauen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Zentrale Koordination durch SCHWARZ BIOSCIENCES, 68 Studienzentren in Europa (Deutschland, Ungarn, Litauen, Polen, Schweden, Schweiz, England) und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm 1 200 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventions-Arm 2 400 mg/Tag <u>Gruppe 3</u> Interventions-Arm 3 600 mg/Tag <u>Gruppe 4</u> Placebo 4 Behandlungsarme mit Placebo bzw. 3 verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag, 400 mg/Tag oder 600 mg/Tag); Einnahme oral 2xtäglich. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase betrug für alle Patienten der

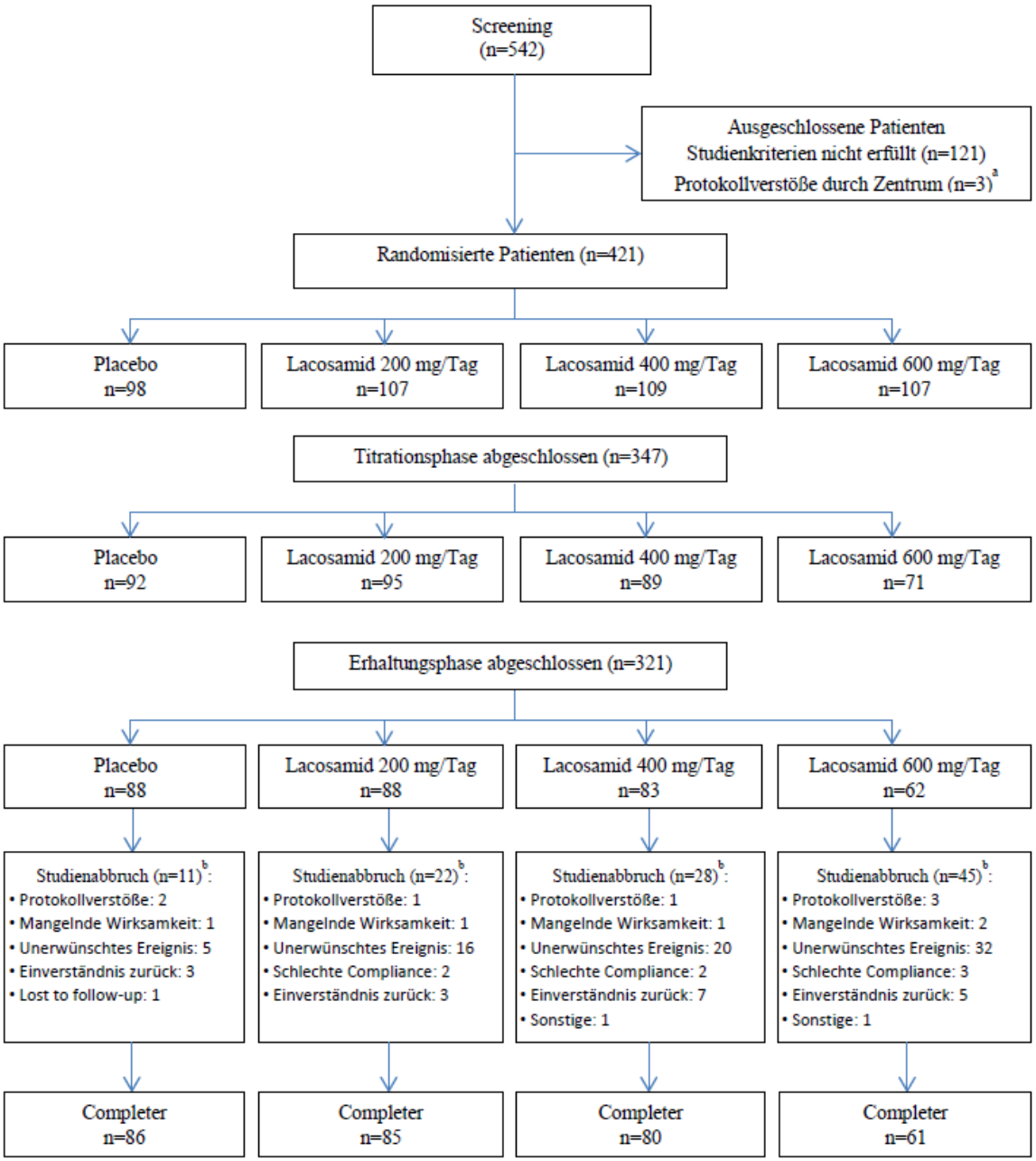
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Lacosamid-Arme in der ersten Woche der 6-wöchigen Auftitrationsphase die Dosis 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag), welche bis zum Erreichen der Zieldosis von 600 bzw. 400 mg/Tag bzw. 200 mg/Tag wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) gesteigert wurde. In den Dosisgruppen 200 mg/Tag und 400 mg/Tag erhielten die Patienten in den ersten 4 bzw. 2 Wochen zunächst Placebo, bevor sie in der gleichen Geschwindigkeit auftitriert wurden. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Auftitrationsphase einmalig die Zieldosis um 100 mg/Tag reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden 12-wöchigen Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden. Nach 12 Wochen Erhaltungsphase wurden die Patienten entweder in einer 2-wöchigen Konversionsphase auf eine Dosis von 200 mg/Tag Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation über 3 Wochen ausgeschlichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) • Responder-Rate: entspricht mindestens 50%ige Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs. Erhaltungsphase) **Sekundäre Zielkriterien:** • Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz • Anteil anfallsfreie Patienten • Anteil anfallsfreier Tage • Clinical Global Impression of Change (CGIC) Score • Quality of Life in Epilepsy Questionnaire Score (QOLIE-31)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Studienergebnissen der Pilotstudie FRC-01-201 und anderer klinischer Studien, die kürzlich zugelassene Antikonvulsiva verwendeten, wurde eine Effektstärke von etwa 0,4 für die primäre Variable angenommen. Diese Effektstärke wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,21 und einer Standardabweichung von 0,45 berechnet. Der Unterschied von -0,21 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 19%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren 100 Patienten pro Behandlungsarm (400 Patienten insgesamt) nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 90% zu erkennen. Es wurde geschätzt 486 Patienten registrieren zu müssen, um bei einer Abbruchrate (vor Beginn der Titrationsphase) von 11% noch 432 Patienten für die Randomisierung zur Verfügung zu haben, so dass nach weiter anzunehmendem Ausschluss von 7% aus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Full Analysis Set schließlich 400 Patienten in die Auswertung der primären Analyse eingehen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums und eines Interactive Voice Response System (IVRS, QTONE™; zentraler Randomisierungsanruf).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden im Verhältnis 1:1:1:1 zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Land.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Durch eine zentrale Randomisierung (IVRS, QTONE™) wurde jedem Patienten eine 5-stellige Randomisierungsnummer beginnend mit "8" (z. B., 80001) zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde zentral durch Quintiles Biostatistics mit einem Pseudozufallsgenerator erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	a) ja b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Filmtabletten zu Placebo und Lacosamid sowie deren Verpackungen waren identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für ein doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen“ in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und die Region analysiert. Die Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase wurde log-transformiert als abhängige Variable modelliert; als Kovariable wurde die ebenfalls log-transformierte mittlere Anfallshäufigkeit während der Baseline-Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und Region untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer geschlossenen Testprozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken pro Subgruppe präsentiert. Außerdem wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für die Subgruppen und Interaktionsterme für Behandlung × Subgruppe hinzugefügt und ein Test auf Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe durchgeführt. Die einbezogenen Subgruppen waren: Geschlecht, VNS Behandlung (ja/nein), Region, Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1/2), Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva (1-3, 4-6, 7+), ausgewählte begleitende Antikonvulsiva oder Antikonvulsiva-Klassen (ja/nein), Vorliegen einfacher fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), Vorliegen komplexer fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), randomisierte Dosierung pro Körpergewicht in mg/kg. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen zu einigen der genannten Kategoiren auch für ausgewählte Sicherheitsvariablen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	Lacosamid 200 mg/Tag a) n=107 b) n=107 c) n=107

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lacosamid 400 mg/Tag a) n=109 b) n=108 c) n=107 Lacosamid 600 mg/Tag a) n=107 b) n=106 c) n=105 Placebo a) n=98 b) n=97 c) n=96
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 11. Februar 2002 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 07. Mai 2004 Erstellung des Studienberichts: 09. März 2005
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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



[a] Diese drei Patienten wurden in die Analysen des primären Endpunktes sowie der Analyse der unerwünschten Ereignisse eingeschlossen.
[b] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.

Abbildung 4-69 (Anhang): Patientenfluss in Studie SP667 (0667)

Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP754 (0754)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid (400 und 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo begleitend verabreicht mit 1-3 Antikonvulsiva in Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten. Sekundäres Ziel war eine potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antikonvulsiva-Komedikationen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 29-wöchige Phase-III-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:2:1 und verschiedenen Dosierungen von Lacosamid.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	relevante länderspezifische Amendments: • Erhöhung der Patientenzahlen von 60 Patienten in der Placebo-Gruppe, 120 Patienten in der 400 mg/Tag-Gruppe und 60 Patienten in der 600 mg/Tag-Gruppe auf 100 Patienten in der Placebo-Gruppe, 200 Patienten in der 400 mg/Tag-Gruppe und 100 Patienten in der 600 mg/Tag-Gruppe (Amendment 1 vom 27. Januar 2005).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. • Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 70 Jahren. • Diagnosis einer fokalen Epilepsie mit einfach und/oder komplex-fokalen Anfällen beide mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). • Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva. • 8 Wochen vor Beginn der Baseline-Phase durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. • Stabile Dosis von 1 oder 3 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten oder vorherige Einnahme von Lacosamid (z. B. in Studie) • Anamnese einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in den letzten 2 Jahren • Jedwede medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesundheit des Patienten gefährden oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte. • Schwangerschaft/Stillen/gebärfähiges Alter ohne medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode • Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase oder Bilirubin, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen oder Kreatininclearance <50mL/min, bei Visit 1. • Diastolischer Blutdruck nach 3-minütigem Sitzen <50mm Hg oder >105 mm Hg; Ruhepuls <50/min oder >110/min • Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (≤450 msec bei Männern und ≥470 msec bei Frauen) • Anamnese einer schweren anaphylaktischen Reaktion oder schweren Blutauffälligkeit • Nicht-epileptische oder psychogene Anfälle • Anfallshäufungen während der 8-wöchigen Baseline-Phase • Anamnese von primär generalisierten Anfällen oder eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten • Begleitende oder vorherige Therapie mit Felbamat in den letzten 6 Monaten oder begleitende Behandlung mit Vigabatrin • Progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem oder eine progressive Enzephalopathie • Klinisch signifikante Erkrankung, Krankheitsbild oder kurz zurückliegende chronische Einnahme von nicht-Antikonvulsiva, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion interagieren könnte. • Regelmäßige Einnahme eines der folgenden Medikamente, die das ZNS beeinflussen: Neuroleptika, Monoaminoxidase (MAO) Hemmer, Barbiturate (außer als begleitende antikonvulsive Medikation) oder Anästhetika in den 4 Wochen vor Studieneinschluss
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch Scirex, Inc 72 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm 1 400 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventions-Arm 2 600 mg/Tag <u>Gruppe 3</u> Placebo 3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. 2 verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (400 mg/Tag oder 600 mg/Tag); Einnahme oral 2x täglich. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase betrug für Patienten in der Dosisgruppe Lacosamid 600 mg/Tag in der ersten Woche der 6-wöchigen Auftitrationsphase die Dosis 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag), welche bis zum Erreichen der Zieldosis von 600 bzw. 400 mg/Tag wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) gesteigert wurde.

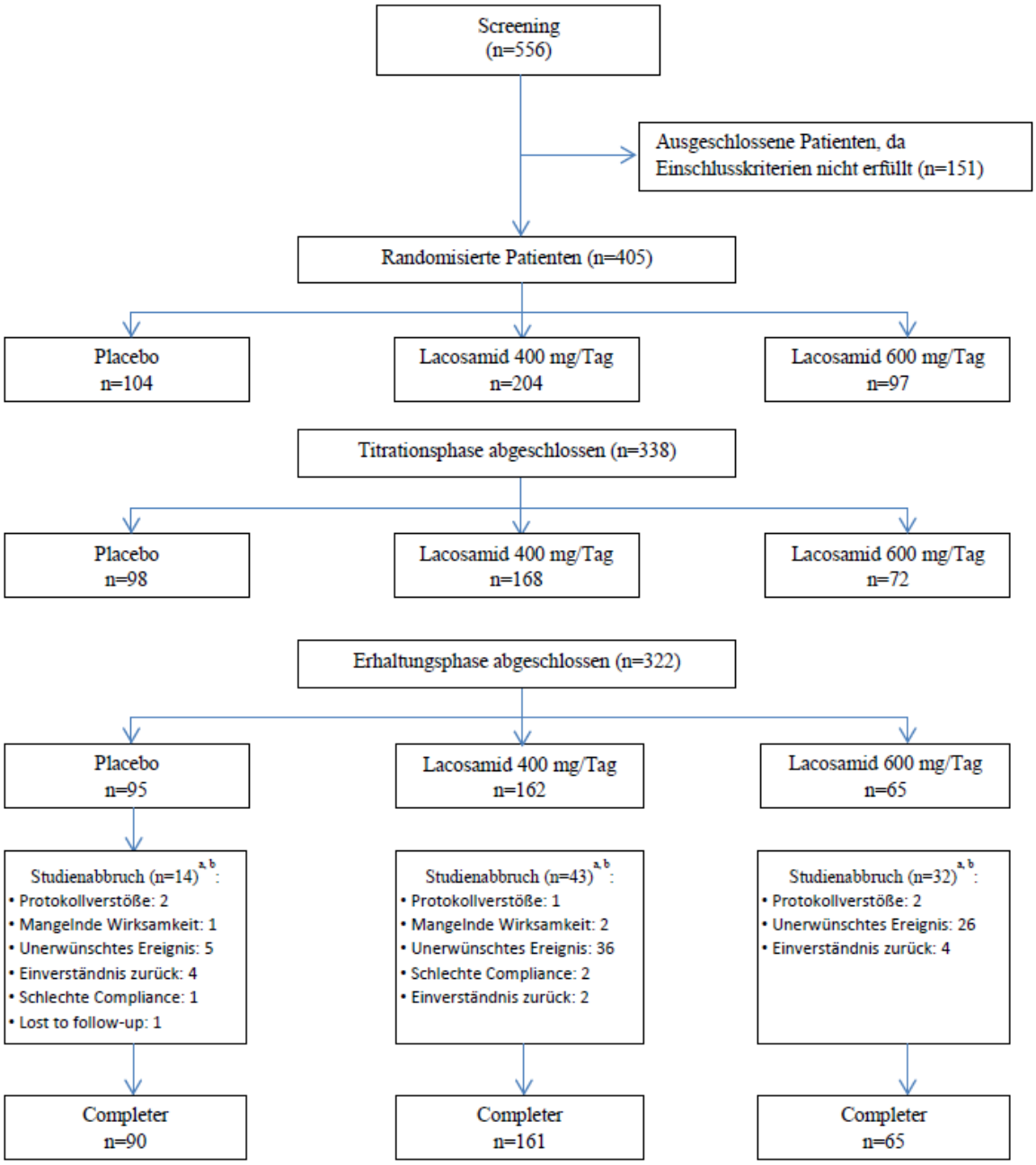
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Auftitrationsphase einmalig die Zieldosis um 100 mg/Tag reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden 12-wöchigen Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden. Nach 12 Wochen Erhaltungsphase wurden die Patienten entweder in einer 2-wöchigen Konversionsphase auf eine Dosis von 200 mg/Tag Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation über 3 Wochen ausgeschlichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) • 50%-Responder-Rate: entspricht einer mindestens 50%igen Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs. Erhaltungsphase) **Sekundäre Zielkriterien:** • Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) • 75%-Responder -Rate (Erhaltungsphase vs. Baseline) • Anteil anfallsfreie Patienten über die Erhaltungsphase hinaus • Anteil anfallsfreier Tage in der Erhaltungsphase • Änderung der Anfallsfrequenz und der 50%-Responder-Rate differenziert nach Anfallstypen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**FDA Sektion:** <u>LAC 400 mg/Tag vs. Placebo:</u> Eine angenommene Effektstärke von 0,434 wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,334 und einer Standardabweichung von 0,77 berechnet. Der Unterschied von -0,334 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 28%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren 100 Patienten im Placebo-Arm und 200 Patienten im Behandlungsarm LAC 400 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 94% zu erkennen. <u>LAC 600 mg/Tag vs. Placebo:</u> Eine angenommene Effektstärke von 0,375 wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,240 und einer Standardabweichung von 0,64 berechnet. Der Unterschied von -0,240 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 21%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren jeweils 100 Patienten im Placebo-Arm und im Behandlungsarm LAC 600 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 75% zu erkennen. Falls ein Wert für die Differenz gegenüber Placebo von -0,240 beobachtet wurde, würde mit dieser Fallzahl eine Power von 90% erwartet werden. **Europäische Sektion:** LAC 400 mg/Tag vs. Placebo: Bei einer Fallzahl von 100 Patienten und angenommener Ansprechrate von 22% im Placebo-Arm sowie einer Fallzahl von 200 Patienten und angenommener Ansprechrate von 41% im Behandlungsarm LAC 400 mg/Tag entdeckt ein 2-seitiger stetigkeitskorrigierter X^2-Test mit Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 90%. LAC 600 mg/Tag vs. Placebo: Bei einer Fallzahl von 100 Patienten und angenommener Ansprechrate von 22% im Placebo-Arm sowie einer Fallzahl von 100 Patienten und angenommener Ansprechrate von 38% im Behandlungsarm LAC 600 mg/Tag entdeckt ein 2-seitiger stetigkeitskorrigierter X^2-Test mit Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 64%. Sollte im Behandlungsarm LAC 600 mg/Tag eine Ansprechrate von 44% beobachtet werden, kann - bei o.g. Fallzahl und Ansprechrate von 22% im Placebo-Arm - eine Power von 90% erwartet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	1:2:1-Randomisierung (Placebo: 400 mg/Tag: 600 mg/Tag)
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums und eines Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden im Verhältnis 1:2:1 zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet	Durch eine zentrale Randomisierung (IVRS) wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer beginnend mit "8" zugeteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Für die Registrierung eines Patienten (zu Visite 3) kontaktiert der Prüfarzt das IVRS und identifiziert den Patienten durch Angabe der Patienteninitialen, Patientennummer und Geburtsdatum. Nachdem der Prüfarzt überprüft hat, ob der Patient alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt, sowie der Einverständniserklärung zugestimmt hat erhält er vom IVRS eine durch einen Pseudozufallsgenerator erstellte Randomisierungsnummer für den Patienten, die in das CRF eingetragen wird.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Filmtabletten zu Placebo und Lacosamid sowie deren Verpackungen waren in identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für eine doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen“ in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und für gruppierte Zentren analysiert. Die Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase wurde log-transformiert als abhängige Variable modelliert; als Kovariable wurde die ebenfalls log-transformierte mittlere Anfallshäufigkeit während der Baseline-Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und gruppierte Zentren untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer geschlossenen Testprozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalyse:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken pro Subgruppe präsentiert. Außerdem wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für die Subgruppen und Interaktionsterme für Behandlung × Subgruppe hinzugefügt und ein Test auf Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe durchgeführt. Die einbezogenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Subgruppen waren: Geschlecht, VNS Behandlung (ja/nein), gruppierte Zentren, Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1/2/3), Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva (1-3, 4-6, 7+), ausgewählte begleitende Antikonvulsiva oder Antikonvulsiva-Klassen (ja/nein), Vorliegen einfacher fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), Vorliegen komplexer fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), randomisierte Dosierung pro Körpergewicht in mg/kg. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen zu einigen der genannten Kategorien auch für ausgewählte Sicherheitsvariablen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lacosamid 400 mg/Tag a) n=204 b) n=204 c) n=201 Lacosamid 600 mg/Tag a) n=97 b) n=97 c) n=97 Placebo a) n=104 b) n=104 c) n=104
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 18. März 2004 Studienende (letzte Visite des letzten Patient): 16. August 2006 Erstellung des Studienberichts: 13. März 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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



[a] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.
[b] Studienabbruch nach Titrationsphase oder Erhaltungsphase.

Abbildung 4-70 (Anhang): Patientenfluss in Studie SP754 (0754)

Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SP755 (0755)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lacosamid (200 und 400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo begleitend verabreicht mit 1-3 Antikonvulsiva in Patienten mit oder ohne zusätzliche Vagusnervstimulation, die gegenwärtig unkontrollierte fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung hatten. Sekundäres Ziel war eine potenzielle Dosis-Wirkungs-Beziehung bzgl. Sicherheit und Verträglichkeit und Steady-State-Plasma-Konzentrationen von Lacosamid und Antikonvulsiva-Komedikationen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 26-wöchige Phase-III-Studie in 4 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 und verschiedenen Dosierungen von Lacosamid.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung. • Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 70 Jahren. • Diagnosis einer fokalen Epilepsie mit einfach und/oder komplex-fokalen Anfällen beide mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der ILAE-Klassifikation, unterstützt durch geeignete diagnostische Dokumentation (EEG oder MRI/CT Scan). • Seit mindestens 2 Jahren Anfälle trotz Therapie mit mindestens 2 Antikonvulsiva. • 8 Wochen vor Beginn der Baseline-Phase durchschnittlich mindestens 4 fokale Anfälle pro 28 Tage und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. • Stabile Dosis von 1 oder 3 Antikonvulsiva mit oder ohne Vagus-Nerv-Stimulation in den letzten 4 Wochen vor und während der Baseline-Phase. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Studienteilnahme in den letzten 2 Monaten oder vorherige Einnahme von Lacosamid (z. B. in Studie) • Anamnese einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in den letzten 2 Jahren • Jedwede medizinische oder psychiatrische Erkrankung, die die Gesundheit des Patienten gefährden oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaft/Stillen/gebärfähiges Alter ohne medizinisch akzeptierte Verhütungsmethode • Eingeschränkte Leberfunktion: Werte bezüglich Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase oder Bilirubin, die die obere Grenze des Sollwertbereichs um mehr als das 2-fache übersteigen oder Kreatininclearance <50mL/min bei Visite 1 • Diastolischer Blutdruck nach 3-minütigem Sitzen <50mm Hg oder >105 mm Hg; Ruhepuls <50/min oder >110/min • Bestätigte Auffälligkeit im EKG einschließlich verlängertem QT-Intervall (≤450 msec bei Männern und ≥470 msec bei Frauen) • Anamnese einer schweren anaphylaktischen Reaktion oder schweren Blutauffälligkeit • Nicht-epileptische oder psychogene Anfälle • Anfallshäufungen während der 8-wöchigen Baseline-Phase • Anamnese von primär generalisierten Anfällen oder eines Status Epilepticus in den letzten 12 Monaten • Begleitende oder vorherige Therapie mit Felbamat in den letzten 6 Monaten oder begleitende Behandlung mit Vigabatrin • Progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem oder eine progressive Enzephalopathie • Klinisch signifikante Erkrankung, Krankheitsbild oder kurz zurückliegende chronische Einnahme von nicht-Antikonvulsiva, die mit der Absorption, Verteilung, Metabolismus oder Exkretion interagieren könnte. • Regelmäßige Einnahme eines der folgenden Medikamente, die das ZNS beeinflussen: Neuroleptika, Monoaminoxidase (MAO) Hemmer, Barbiturate (außer als begleitende antikonvulsive Medikation) oder Anästhetika in den 4 Wochen vor Studieneinschluss
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch PAREXEL International GmbH 75 Studienzentren in 12 Ländern in Europa und Russland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm 1 200 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventions-Arm 2 400 mg/Tag <u>Gruppe 3</u> Placebo 3 Behandlungsarme mit Placebo bzw. 2 verschiedenen Dosierungen von Lacosamid (200 mg/Tag oder 400 mg/Tag); Einnahme oral 2xtäglich. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase betrug für Patienten in der Dosisgruppe Lacosamid 400 mg/Tag in der ersten Woche der 8-wöchigen Auftitrationsphase die Dosis 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag), welche bis zum Erreichen der Zieldosis von 400 mg/Tag wöchentlich um 100 mg/Tag (2x50 mg/Tag) gesteigert wurde. Patienten in der Dosisgruppe Lacosamid 200 mg/Tag erhielten in den ersten beiden Wochen zunächst Placebo, ehe ebenfalls wöchentlich um 100 mg/Tag

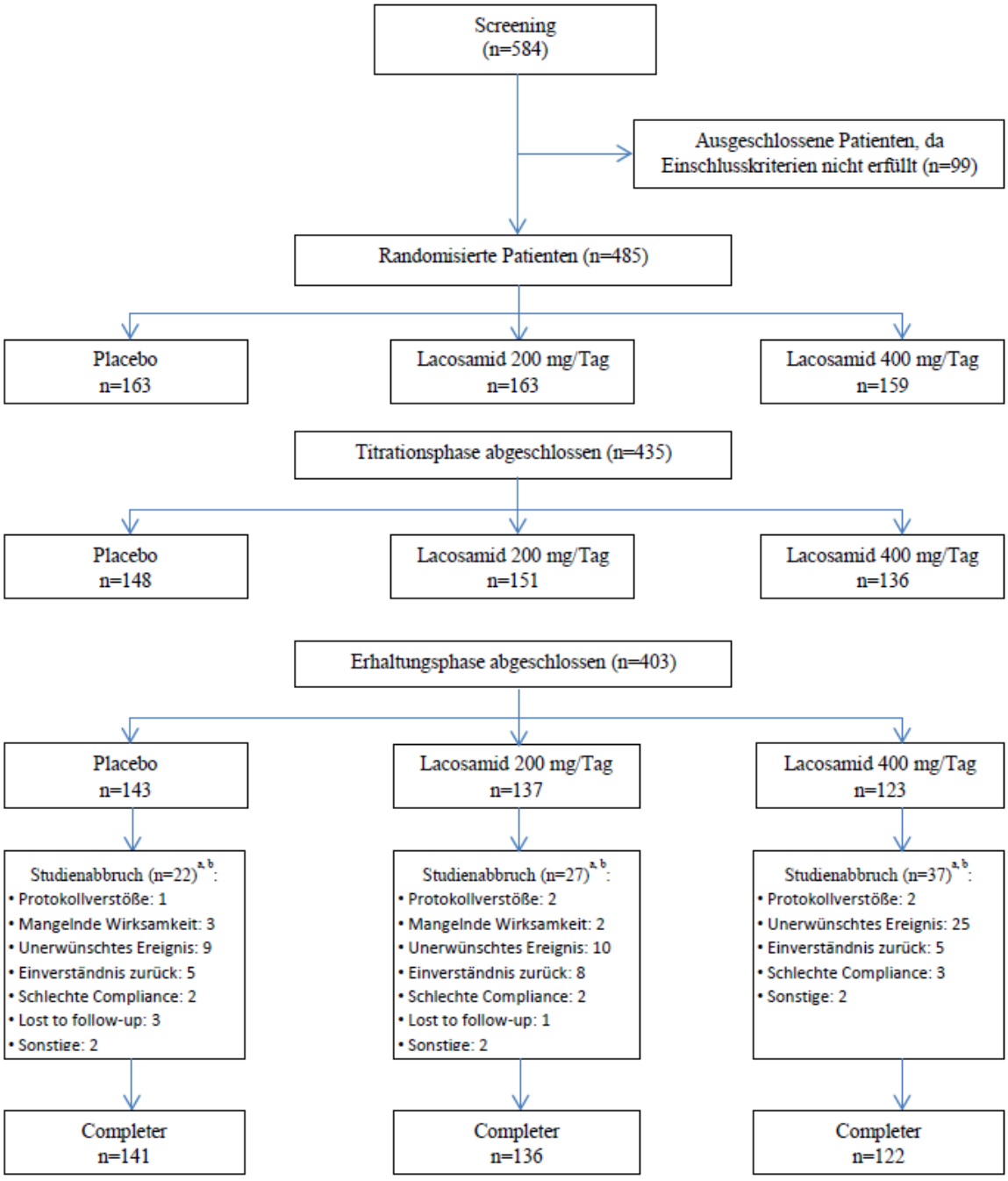
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(2x50 mg/Tag) auftitriert wurden. Bei nicht tolerierten Nebenwirkungen konnte am Ende der Auftitrationsphase einmalig die Zieldosis um 100 mg/Tag reduziert werden; bei einer weiter anhaltenden Unverträglichkeit musste die Studie abgebrochen werden. In der nachfolgenden 12-wöchigen Erhaltungsphase mussten sowohl die Dosierungen der Prüfmedikation als auch der Basismedikation stabil gehalten werden. Nach 12 Wochen Erhaltungsphase wurden entweder in einer 2-wöchigen Konversionsphase die Patienten auf eine Dosis von 200 mg/Tag Lacosamid neu eingestellt oder die Studienmedikation über 2 Wochen ausgeschlichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) • 50%-Responder-Rate: entspricht einer mindestens 50%igen Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs. Erhaltungsphase) **Sekundäre Zielkriterien:** • Prozentuale Änderung der Anfallsfrequenz innerhalb von 28 Tagen (Baseline vs. Erhaltungsphase) • Anteil anfallsfreie Patienten über die Erhaltungsphase hinaus • Anteil anfallsfreier Tage in der Erhaltungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	FDA Sektion: • Eine angenommene Effektstärke von 0,371 wurde auf den log-transformierten Daten mit einer Differenz gegenüber Placebo von -0,286 und einer Standardabweichung von 0,77 berechnet. Der Unterschied von -0,286 ist, nach Anwendung der Exponentialfunktion, äquivalent zu einer etwa 25%igen Reduktion gegenüber Placebo. Es waren jeweils 154 Patienten im Placebo-Arm und im Behandlungsarm LAC 400 mg/Tag nötig, um auf dem Niveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen Lacosamid und Placebo in der Veränderung der Anfallshäufigkeit mit einer Power von 90% zu erkennen. Europäische Sektion: • Bei einer Fallzahl von 154 Patienten und angenommener Ansprechrate von 24% im Placebo-Arm sowie einer Fallzahl von 154 Patienten und angenommener Ansprechrate von 39,5% im Behandlungsarm LAC 400 mg/Tag entdeckt ein 2-seitiger stetigkeitskorrigierter X^2-Test mit Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Power von 80%. Sollte im Behandlungsarm LAC 400 mg/Tag eine Ansprechrate von 42% beobachtet werden, kann - bei o.g. Fallzahl

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Ansprechrate von 24% im Placebo-Arm - eine Power von 90% erwartet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	1:1:1-Randomisierung (Placebo: 200 mg/Tag: 400 mg/Tag)
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung eines zentralen Randomisierungszentrums und eines Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung der Probanden im Verhältnis 1:1:1 zur 3. Visite, und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Durch eine zentrale Randomisierung (IVRS) wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer beginnend mit "8" zugeteilt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Für die Registrierung eines Patienten (zu Visite 3) kontaktiert der Prüfarzt das IVRS und identifiziert den Patienten durch Angabe der Patienteninitialen, Patientennummer und Geburtsdatum. Nachdem der Prüfarzt überprüft hat, ob der Patient alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt, sowie der Einverständniserklärung zugestimmt hat erhält er vom IVRS eine durch einen Pseudozufallsgenerator erstellte Randomisierungsnummer für den Patienten, die in das CRF eingetragen wird.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) ja b) ja c) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung, Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Alle Filmtabletten zu Placebo und Lacosamid sowie deren Verpackungen waren in identisch in Form, Größe und Farbe, womit die Voraussetzungen für eine doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Reduktion der Anfallsfrequenz pro 28 Tagen“ in der Erhaltungsphase im Vergleich zu Baseline wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Effekten für die Behandlungsgruppe und die gruppierten Zentren analysiert. Die Anfallshäufigkeit in der Erhaltungsphase wurde log-transformiert als abhängige Variable modelliert; als Kovariable wurde die ebenfalls log-transformierte mittlere Anfallshäufigkeit während der Baseline- Periode in das Modell aufgenommen. Die 50%-Responder-Raten zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen und Placebo wurden durch logistische Regressionsmodelle mit den Kovariablen Behandlung und gruppierte Zentren untersucht. Das Testen der Hypothesen folgte einer geschlossenen Testprozedur, weshalb keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für das Testen der beiden primären Endpunkte nötig war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden deskriptive Statistiken pro Subgruppe präsentiert. Außerdem wurde ein ANCOVA-Modell mit Termen für die Subgruppen und Interaktionsterme für Behandlung × Subgruppe hinzugefügt und ein Test auf Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppe durchgeführt. Die einbezogenen Subgruppen waren: Geschlecht, VNS Behandlung (ja/nein), gruppierte Zentren, Anzahl begleitender Antikonvulsiva (1/2/3), Anzahl vorbehandelter Antikonvulsiva (1-3, 4-6, 7+), ausgewählte begleitende Antikonvulsiva oder Antikonvulsiva-Klassen (ja/nein), Vorliegen einfacher fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), Vorliegen komplexer fokaler Anfälle zu Baseline (ja/nein), randomisierte Dosierung pro Körpergewicht in mg/kg. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen zu einigen der genannten Kategorien auch für ausgewählte Sicherheitsvariablen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	Lacosamid 200 mg/Tag a) n=163 b) n=163 c) n=160 Lacosamid 400 mg/Tag

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=159 b) n=159 c) n=158 Placebo a) n=163 b) n=163 c) n=159
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Einschluss 1. Patient): 07. Juni 2004 Studienende (letzte Visite des letzten Patienten): 24. Januar 2006 Erstellung des Studienberichts: 08. September 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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



[a] Ggf. mehrere Gründe für Studienabbruch pro Patient angegeben.
[b] Studienabbruch nach Titrationsphase oder Erhaltungsphase.

Abbildung 4-71 (Anhang): Patientenfluss in Studie SP755 (0755)

Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A008112

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Pregabalin gegenüber Lamotrigin und Placebo als Antikonvulsivum bei refraktär, fokalen epileptischen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppen-Design. Es wurden insgesamt 434 Pateinten in einen der drei Studienarme (Pregabalin, Lamotrigin oder Placebo) randomisiert, um die zweiphasige Studie (Phase I elf Wochen, Phase II sechs Wochen) zu durchlaufen. Hierbei starteten 152 Patienten in der Pregabalin-Gruppe, 141 in der Lamotrigin-Gruppe und 141 in der Placebo-Gruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren • Patienten mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg • Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie mit fokalen Anfällen (definiert von der International League Against Epilepsy Classification of Seizures). Die Diagnose musste mit den Ergebnissen eines Elektroenzephalogramms übereinstimmen und innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Randomisierung erfolgt sein. • Die fokalen Anfälle der Patienten mussten refraktär gegenüber einer Behandlung sein (d.h., dass die Behandlung mit mindestens drei Antikonvulsiva aus mindestens zwei verschiedenen Stoffgruppen, jeweils in oder über der niedrigsten empfohlenen Dosis oder der niedrigsten adäquaten Plasmakonzentration für mindestens 3 Monate fehlgeschlagen war. • Die Patienten mussten während der sechswöchigen Baseline-Phase mindestens vier fokale Anfälle haben und keine 28 Tage frei von fokalen Anfällen gewesen sein • Die Patienten konnten gleichzeitig ein bis drei Antikonvulsiva einnehmen, einer davon musste dabei enzyminduzierend sein. • Schriftliche Einverständniserklärung <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten, die bereits mit Pregabalin behandelt worden sind • Patienten, die in den letzten sechs Monaten vor Eintritt in die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-Phase bereits mit Lamotrigin behandelt worden sind • Patienten, die in Vergangenheit nach Behandlung mit Lamotrigin Hautreizungen aufwiesen • Patienten, die in den letzten zwei Monaten vor Eintritt in die Baseline-Phase mit Valproinsäure behandelt worden sind • Patienten, die in den letzten sechs Wochen vor dem Screening mit Gabapentin, Felbamat oder Vigabatrin behandelt worden sind • Patienten, die im letzten Jahr einen Status epilepticus hatten, beträchtliche psychische Erkrankungen aufwiesen oder Komedikation einnahmen, die entweder das Ansprechen auf die Studienmedikation stören oder die Anfallshäufigkeit beeinflussen könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Michel Baulac, Clinique Neurologique, Hopital de la Pitié-Salpêtrière, 47 Bld de l'Hopital, 75013 Paris, Frankreich. 97 Studienzentren in elf Ländern Europas (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Schweiz und Vereinigtes Königreich), Australien, Kanada und Südafrika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach einer sechswöchigen Baseline-Phase wurden die Patienten in einen der drei Studienarme (Pregabalin, Lamotrigin oder Placebo) randomisiert. In der elfwöchigen ersten Phase begannen die Patienten der Pregabalin- und der Lamotrigin-Gruppe mit einer Titration des Wirkstoffes (eine Woche für Pregabalin, fünf Wochen für Lamotrigin). Anschließend wurde für beide Wirkstoffe die fixe Dosis von 300 mg pro Tag verabreicht. In der zweiten Phase der Studie (Wochen 11 bis 17) wurde die entsprechende Dosis Pregabalin oder Lamotrigin für diejenigen Patienten erhöht, die in der ersten Phase der Studie einen Anfall erlitten. Während Pregabalin nach einwöchiger Titration anschließend in einer Dosis von 600 mg pro Tag verabreicht wurde, erhöhte sich die Dosis von Lamotrigin ohne Titration auf 400 mg pro Tag. Patienten, die in der ersten Phase keinen Anfall erlitten, bekamen weiterhin ihren Wirkstoff aus Phase I in der ursprünglichen Dosis von 300 mg pro Tag. Die Patienten aus der Placebo-Gruppe erhielten über die gesamte Studiendauer Placebo. Die Medikation wurde nach der Studie für Patienten, die nicht an der anschließenden offenen Studie teilnahmen, über einen Zeitraum von zwei Wochen ausgeschlichen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen	**Primäres Zielkriterium:** • Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen Pregabalin und Placebo in Phase I, sowie zwischen Pregabalin und Lamotrigin, zusammengefasst über Phase I+II. **Sekundäre Zielkriterien** • Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen Pregabalin und Lamotrigin in Phase I • Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen Pregabalin und Placebo/Lamotrigin während der Gabe der fixierten Dosis (Woche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	6 in Phase I bis Ende Phase II) • Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen Pregabalin und Lamotrigin innerhalb eines gleichlangen Zeitraums bei Behandlung mit der fixen Dosis • Änderung der Anfallshäufigkeit zwischen Pregabalin und Lamotrigin/Placebo in Phase II • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline • Anteil der Responder (mindestens 50% Anfallsreduktion) • Anteil der anfallsfreien Patienten für spezifische Intervalle • Mittlere Zahl der anfallsfreien Tage Die Anfallshäufigkeiten wurden dabei auf ein Zeitintervall von vier Wochen standardisiert. Die Erhebung von Anfallstyp und -häufigkeit erfolgte durch den Patienten, ein Familienmitglied, einen Pfleger/Betreuer oder einen gesetzlichen Vormund des Patienten mit Hilfe eines Anfallstagebuchs. Unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen, Auftreten neuer Krankheiten, Exazerbationen vorheriger Krankheiten) wurden vom Prüfarzt aufgezeichnet. Physische und neurologische Behandlungen, Durchführung eines Elektrokardiogramms und Bestimmung klinische Laborparameter erfolgten regelmäßig während der Studiendauer.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung erfolgte Anhand vorher durchgeführter Studien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Nein Wie die Verblindung vorgenommen wurde ist nicht bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung über die gesamte Dauer der Studie aufrechtzuerhalten, wurde pro Studientag und Gruppe die gleiche Anzahl von Kapseln verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	In der primären Wirksamkeitsanalyse wurde ein ANOVA Model mit Behandlung und Cluster als Haupteffekt und dem Rang der RRatios als Variable verwendet. Zum Schutz der Typ-I Fehlerrate auf .05-Niveau wurde der Hochberg-Ansatz verwendet. Die p-Werte der zwei primären Vergleiche wurden ihrer Größe nach sortiert. Die statistische Signifikanz wurde bestimmt, indem der größte (d.h. am wenigsten signifikante) der beiden Vergleiche mit $\alpha = .050$ ausgewertet wurde. Sofern dies keine Signifikanz erreichte, musste der zweite p-Wert eine Signifikanz auf $\alpha = .025$ Niveau erreichen. Sofern Pregabalin gegenüber Placebo, jedoch nicht gegenüber Lamotrigin überlegen war, wurde ein Pregabalin/Lamotrigin Nicht-Unterlegenheitstest für die kombinierten Phasen I+II geplant. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze betrug +9 RRatios Punkte (20% Anstieg der Anfallshäufigkeit) über dem absoluten Lamotrigin-Ansprechen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Um zu untersuchen, inwieweit eine vorherige Einnahme von Lamotrigin die Ergebnisse der Studie beeinflusste, wurde für die primären Wirksamkeitsdaten eine Post-hoc Subgruppenanalyse durchgeführt. Mittel- und Medianwerte der RRatios wurden mit Hilfe des Student's *t*-Tests verglichen. Die sekundären Wirksamkeitsanalysen verliefen wie oben beschrieben. Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit von Baseline gegenüber den Anfallsraten in Phase I und kombiniert in den Phasen I+II wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert, der die medianen Abweichungen der prozentualen Veränderung mit zugehörigem 95%-KI ergab. Zur Bestimmung der Ansprechraten sowohl in Phase I, als auch in den kombinierten Phasen I+II wurde der für Cluster angepasste Cochran—Mantel—Haenszel Chi-Quadrat-Test verwendet. Die paarweisen Unterschiede in den Behandlungsgruppen (Ansprechraten und zugehörige 95%-KI) wurden mit Hilfe der Binomial-Approximation durch Pooling über die Cluster hinweg geschätzt. Der Anteil an Patienten, die in einem spezifischen 28-Tage-Intervall anfallsfrei waren (kombinierte Doppelblind-Phasen, Phase I und Phase II) wurden zwischen Pregabalin und Placebo, und zwischen Pregabalin und Lamotrigin mit Hilfe des Exakten Fischer-Tests verglichen. Der Nenner für den Anteil an anfallsfreien Patienten in jeder Behandlungsgruppe war die Gesamtzahl an Patienten mit Exposition in einem bestimmten Intervall.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Wie in 12a beschrieben, wurde ein Subgruppenanalyse durchgeführt, in der untersucht werden sollte, inwieweit eine vorherige Behandlung mit Lamotrigin einen Einfluss auf die Studienergebnisse hat.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Flussdiagramm
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Siehe Flussdiagramm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Publikation macht keine Angaben dazu, in welchem Zeitraum die Studie stattgefunden hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

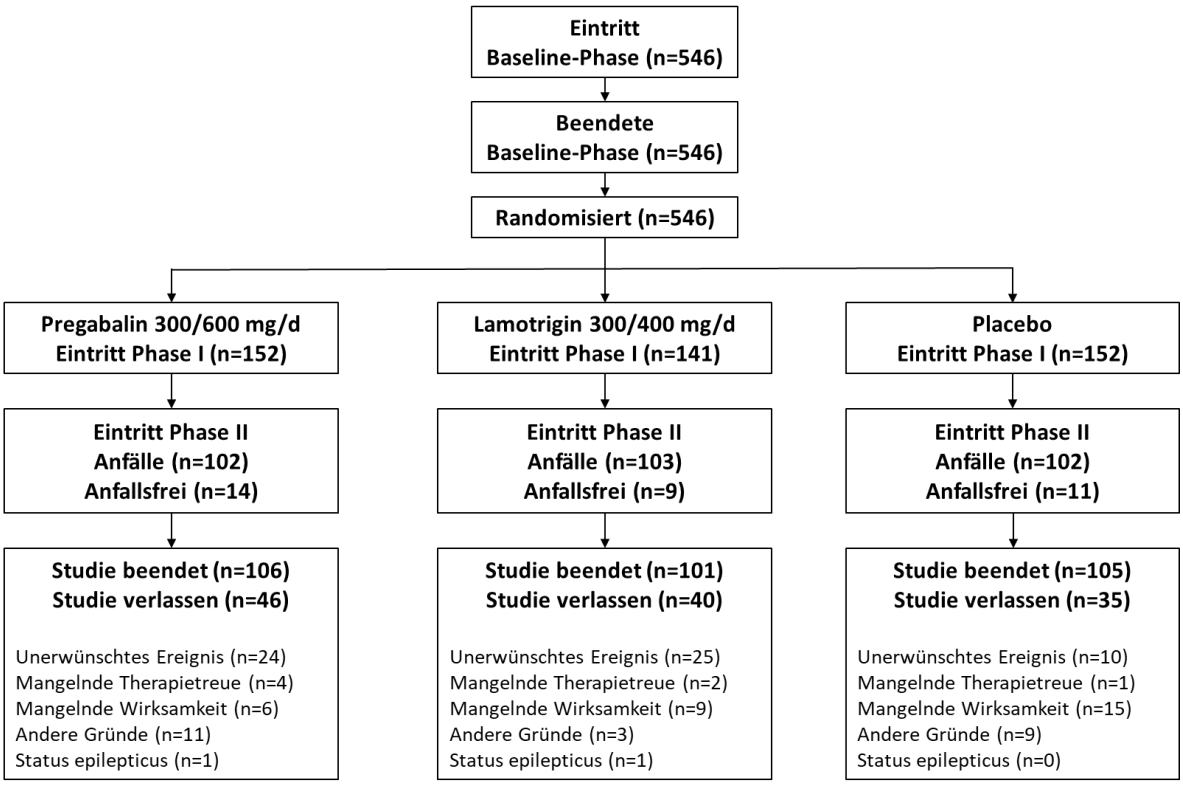


Abbildung 4-72 (Anhang): Patientenfluss in Studie A008112

Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Narituko et al. 2007

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der zeitabhängigen Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (mit mindestens 8 Anfällen in der Baseline-Phase) mit Lamotrigin-Retard (LTG-XR) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation 1-2 Antikonvulsiva), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 zu den Studienarmen Lamotrigin-Retard (LTG-XR) und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Patienten im Alter ab 13 Jahren • Patienten mit Anfällen, die trotz stabiler Dosierung mit 1-2 Antikonvulsiva nicht ausreichend kontrolliert waren • Patienten, die während der Baseline-Phase mindestens 8 Anfälle hatten Bekannte Ausschlusskriterien • Nicht bekannt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Genaue Anzahl an Studienorten nicht bekannt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten mindestens 8 Anfälle aufweisen mussten, folgte die 19-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase, zu deren Beginn die Patienten in die Studienarme randomisiert wurden. Die doppelblinde Behandlungsphase gliederte sich in eine Dosisfindungs- und Erhaltungsphase auf. Patienten der Lamotrigin-Retard (XR) Gruppe durchliefen eine 7-wöchige Dosisfindungs- und 12-wöchige Erhaltungsphase, deren Dosierung von den begleitenden Antikonvulsiva abhing (inhibitorischer, neutraler oder induzierter Metabolismus von Lamotrigin). Die Placebo-Gruppe durchlief die gleichen Phasen, nur mit der Gabe von Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	**Primäres Wirksamkeitskriterium:** Bewertung der zeitabhängigen Wirksamkeit der adjuvanten Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	von partieller Epilepsie (mit mindestens 8 Anfällen in der Baseline-Phase) mit Lamotrigin-Retard (LTG-XR) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation 1-2 Antikonvulsiva), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Wirksamkeitskriterien:** • Bestätigung der zeitabhängigen Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie mit Lamotrigin-Retard (XR) im Vergleich zu Placebo bezüglich des Zeitintervalls bis zum Eintreten einer Reduktion der Anfallshäufigkeit ≥ 50%, die bis zum Ende der Behandlung anhält **Erhebungszeiträume:** Nicht bekannt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Verblindung nicht genauer beschrieben/nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Der Zeitintervall bis zur Reduktion der Anfallshäufigkeit ≥ 50% wurde definiert, wenn ein Patient eine Reduktion ≥ 50% zum ersten Mal erreicht hatte und diese Reduktion bis zum Ende der Behandlungsphase beibehielt. Patienten, die diesen Endpunkt nicht erreichten, wurden zum letzten Zeitpunkt der Dosis zensiert. Die Zeit bis zur Reduktion von ≥ 50% wurde unter Verwendung einer zweiseitigen Log-Rank-Statistik nach Kaplan-Meier-Methoden analysiert. Da die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient in der ersten Woche anfallsfrei war, als hoch angesehen wurde, wurden die Daten der ersten Woche zensiert. Falls die Kurven nach 19 Wochen statistisch signifikant waren ($p < 0,05$), dann wurde die Analyse erneut durchgeführt und nach 18 Wochen und 6 Tagen zensiert. Diese Vorgehensweise wurde iterativ verfolgt, bis $p < 0,05$, dies wurde dann als zeitabhängige Wirksamkeit angesehen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lamotrigin-Retard (XR) a) 116 b) 116* c) 116* Placebo a) 120 b) 120* c) 120* *= genaue Anzahl der Patienten, welche die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben und in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden, nicht beschrieben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

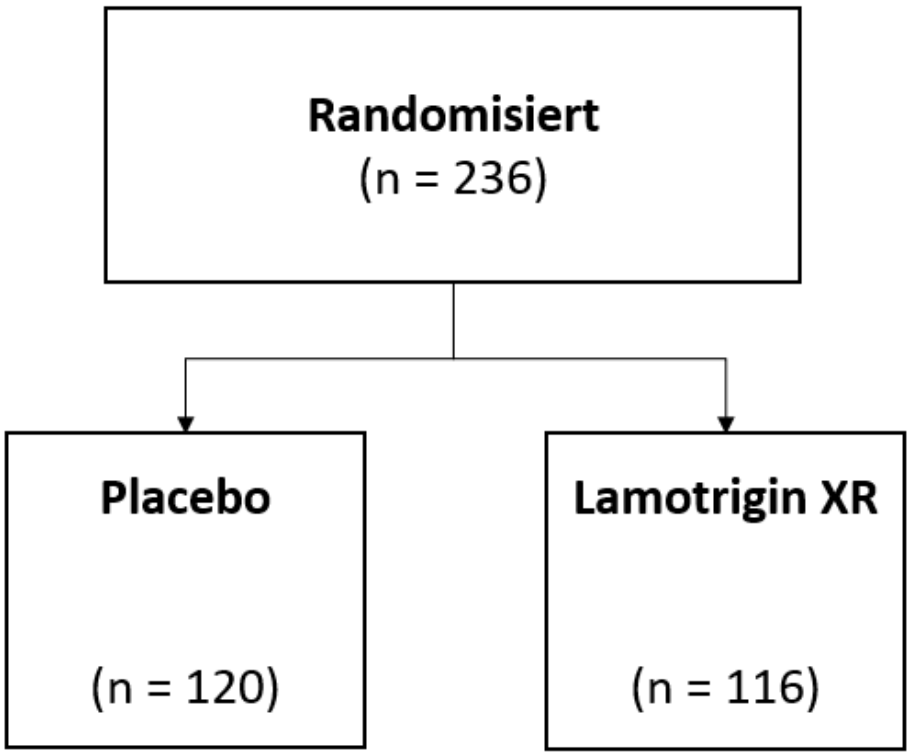


Abbildung 4-73 (Anhang): Patientenfluss in Studie Narituko 2007

Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Binnie et al. 1989

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lamotrigin als zusätzliches Antikonvulsivum bei therapie-resistenter Epilepsie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie im Crossover-Design mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Ausschlusskriterium „Einnahme von mehr als zwei Antikonvulsiva“ wurde später als „unangemessen restriktiv“ bewertet und entsprechend gelockert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 16 – 65 Jahren • Patienten mit diagnostizierter Epilepsie ohne Pseudoanfälle • Patienten mit fokalen Anfällen (mit oder ohne Anfälle anderer Typen), welche vom Patienten selbst oder einem Angehörigen erkennbar und klassifizierbar sind (International Classification of Seizures) • Patienten mit einer Anfallsfrequenz von mindestens vier Anfällen pro Monat • Patienten mit einem detaillierten Anfallstagebuch über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten vor Studienbeginn • Die Anfälle der Patienten mussten resistent gegen die Medikamente der ersten Wahl sein. Die Auswahl der Medikamente musste hierbei für die jeweilige Art der Epilepsie geeignet sein und ihre Dosierung bis an die Grenze der Toleranz für den Patienten • Die Begleitmedikation der Patienten sollte mindestens drei Monate vor Studienbeginn unverändert gewesen sein. Eine Änderung der Begleitmedikation während der Studie sollte als unwahrscheinlich gelten • Schriftliche und mündliche Einverständniserklärung <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit schwerer organischer oder psychiatrischer Erkrankung, mentaler Beeinträchtigung oder progressiver neurologischer Erkrankung • Patienten mit Anomalien in Laborparametern (hämatologisch,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		biochemisch oder renal), sofern diese nicht auf Enzyminduktion anderer Antikonvulsiva zurückzuführen waren • Patienten mit einem Status epilepticus in den letzten sechs Monaten oder mehr als einem Status epilepticus in den letzten zwei Jahren • Patienten, die in den letzten sechs Monaten Prüfpräparate aus dem Antikonvulsiva-Spektrum, mehr als zwei Antikonvulsiva oder eine andere chronische Medikation (ausgenommen Antikonvulsiva und orale Kontrazeptiva) einnahmen • Patienten, die in der Vergangenheit mangelnde Therapietreue oder unverlässliche Aufzeichnungen von Anfällen und unerwünschten Ereignissen aufwiesen • Schwangerschaft, Stillzeit oder die Exposition gegenüber dem Risiko einer Schwangerschaft (Frauen im gebärfähigen Alter wurden ausgeschlossen, sofern sie keinen wirksamen Verhütungsschutz verwendeten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in drei ambulanten Kliniken des Instituut voor Epilepsiebestrijding, Heemstede, Niederlande, durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach einer achtwöchigen Baseline-Phase wurden die Patienten auf einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert (Behandlungsphase I, 12 Wochen): Gruppe 1: Patienten der Lamotrigin/Placebo Gruppe wurden zur Dosisfindung für eine angestrebte Lamotrigin-Plasmakonzentration von 3 µg/mL anhand ihrer Komedikation in drei Gruppen aufgeteilt: • Patienten, die enzyminduzierende Antikonvulsiva ohne Valproat einnahmen („the induced group“), bekamen in der ersten Woche täglich 100 mg Lamotrigin, in den darauffolgenden Wochen 2-12 200 mg Lamotrigin täglich. • Patienten, die enzyminduzierende Antikonvulsiva zusammen mit Valproat einnahmen („the balanced group“), bekamen in der ersten Woche täglich 50 mg Lamotrigin, in den darauffolgenden Wochen 2-12 100 mg täglich. • Patienten, die Valproat ohne enzyminduzierende Antikonvulsiva einnahmen („the inhibited group“), bekamen in der ersten Woche täglich 37,5 mg Lamotrigin, in den darauffolgenden Wochen 2-12 75 mg Lamotrigin Täglich. Am Ende der ersten Woche wurde für die Bestimmung der Plasmakonzentration von Lamotrigin eine Blutprobe entnommen. Am Ende der zweiten Woche konnte ein nicht-verblindeter Prüfarzt anhand des Plasmaspiegels aus der ersten Woche die Dosis bei Bedarf entsprechend erhöhen um die angestrebte Zielkonzentration zu erreichen. Weitere Bestimmungen der Plasmakonzentrationen von Lamotrigin erfolgten am Ende der Wochen 2, 3, 4 und 8. Anschließend konnte jeweils wieder die Dosis von Lamotrigin angepasst werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 2 Patienten in der Placebo/Lamotrigin Gruppe erhielten in der Behandlungsphase I täglich Placebo. Es folgte für beide Gruppen eine sechswöchige Washout-Phase. In dieser wurde das Lamotrigin der Lamotrigin/Placebo Gruppe über zwei Wochen ausgeschlichen. Die restlichen vier Wochen erhielten Patienten dieser Gruppe Placebo. Patienten der Placebo/Lamotrigin Gruppe erhielten die vollen sechs Wochen Placebo. Danach fand ein Crossover der Patienten auf den jeweils anderen Arm statt. Es folgte die Behandlungsphase II und die anschließende Washout-Phase II, die wie oben beschrieben abliefen. Die Dosis der Prüfmedikation bzw. des Placebos wurde auf zwei weiße Kapseln verteilt, die morgens und abends eingenommen wurden. Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen die dosis-abhängige Nebenwirkungen darstellen konnten, konnte der nicht-verblindete Prüfarzt die Dosis des Lamotrigins verringern (oder, sofern die unerwünschten Ereignisse während der Behandlung mit Placebo auftraten, ein anderes Blister der Placebo-Kapseln verwenden)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Anfallshäufigkeit **Sekundäre Zielkriterien** • Bewertung der Sicherheit von Lamotrigin • Bewertung des Einflusses von Lamotrigin auf die Plasmakonzentration anderer Antikonvulsiva Bei Aufnahme in die Studie, absolvierten alle Pateinten eine volle physische und neurologische Untersuchung, zusammen mit biochemischen und hämatologischen Untersuchungen und Urinanalyse. Die Patienten durchliefen eine Anamnese, bei der insbesondere auf Anfälle und unerwünschte Ereignisse eingegangen wurde. Die Patienten kamen in den Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 jeder Behandlungsphase, sowie in den Wochen 1, 2 und 6 jeder Washout-Phase in die Klinik. Bei jedem Klinikbesuch wurden die Vitalparameter, sowie die Anfallshäufigkeit und unerwünschte Ereignisse aufgenommen. Zusätzlich erfolgten die hämatologische Untersuchung und die Bestimmung der Plasmakonzentrationen begleitender Antikonvulsiva. Biochemie, Urinanalyse und Enzymanalyse des Urins wurden in den Wochen 4, 8 und 12 jeder Behandlungsphase, sowieso in Woche 6 jeder Washout-Phase durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren: • Rücknahme der Einverständniserklärung • Schwere oder unakzeptable unerwünschte Ereignisse, hämatologische und biochemische Anomalien eingeschlossen • Auftreten einer weiteren Krankheit
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines Randomisierungscodes, den der nicht-verblindete Prüfarzt verwahrte
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte als Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte durch den nicht-verblindeten Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde	a) Ja b) Ja, mit Ausnahme der letzten vier Wochen jeder Washout-Phase, in der alle Patienten Placebo bekamen c) Nicht bekannt Jede der drei Kliniken bekam Lamotrigin-Kapseln in zehn verschiedenen Stärken, die jeweils in Blisterverpackungen zu je 28 Kapseln verpackt waren (Ausreichend für eine Woche). Diese Blister

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	waren mit einer einzigartigen, zufälligen Nummer gekennzeichnet. Ein nicht-verblindeter Prüfarzt, der die Komedikation aller Patienten sowie deren Plasmakonzentrationen und die des Lamotrigin kannte, wies die verblindeten Prüfärzte an, welche Kapseln aus welchem Blister verwendet werden müssen. Der nicht-verblindete Prüfarzt konnte die Verblindung aufheben, sofern bei einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis auftrat, dessen Behandlung die Kenntnis der Behandlung erforderlich machte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Zielkriterium:** Die Analyse der Daten erfolgte mittels einer nicht-parametrischen Methode (Wilcoxon-Rangsummentest) nach Koch (1972). Die Daten wurden log-transformiert um den Anforderungen des Tests zu entsprechen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 34 b) 33 c) 30
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient erschien nicht zur Baseline-Phase. Ein Patient musste aus der Studie ausgeschlossen werden, da es einen Fehler bei der Abgabe der Medikation gab. Ein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, da sich während der Behandlung mit Lamotrigin ein makulo-papulöser Ausschlag auftrat. Ein Patient wurde während der Behandlung mit Placebo aufgrund einer Cholezystektomie ins Krankenhaus eingeliefert und musste die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verlassen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Publikation macht keine Angaben dazu, in welchem Zeitraum die Studie stattgefunden hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

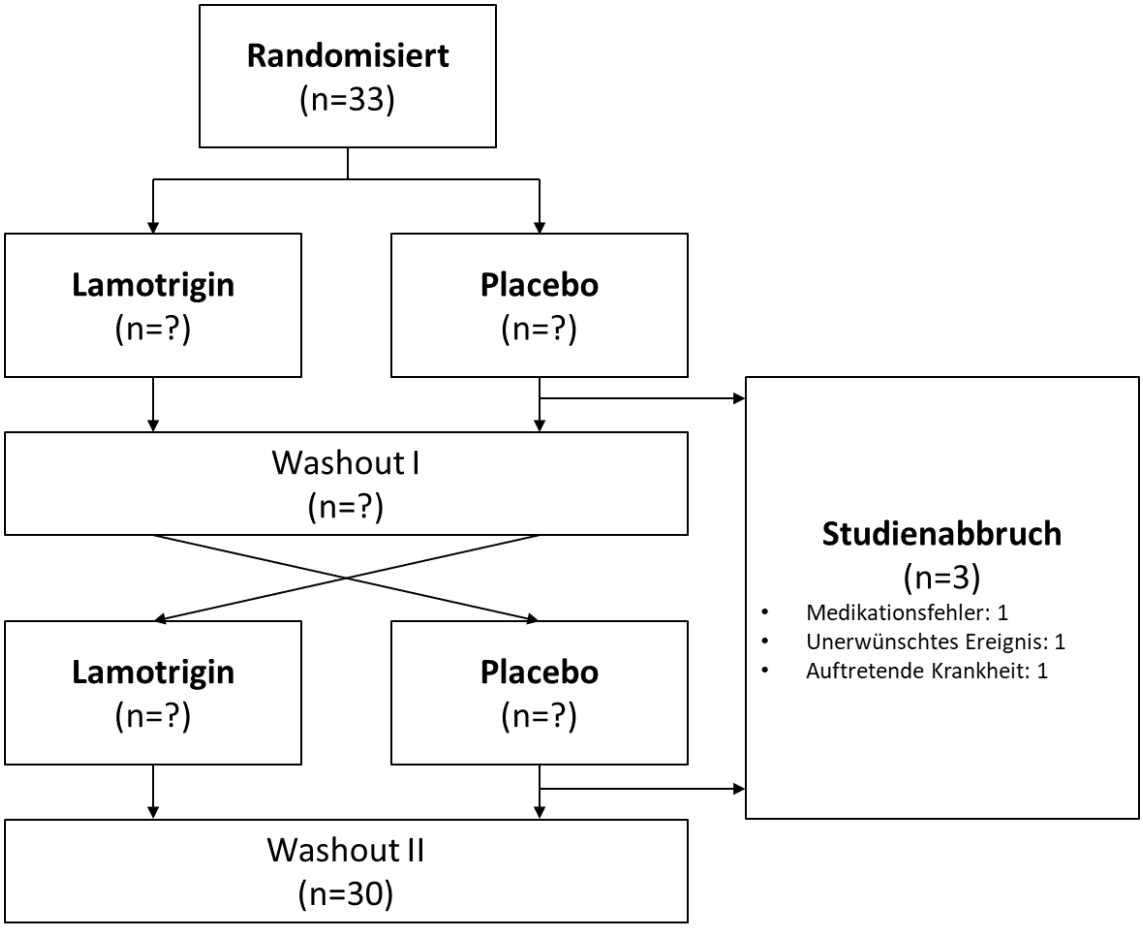


Abbildung 4-74 (Anhang): Patientenfluss in Studie Binnie et al. 1989

Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Messenheimer et al. 1994

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (mit mindestens 4 Anfällen/Monat während der Baseline-Phase) mit Lamotrigin 100-400 mg/Tag bzw. maximal tolerierter Dosis im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 43-wöchige Phase-III Crossover-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 mit den Studienarmen Lamotrigin 100-400 mg/Tag (oder maximal tolerierter Dosis) und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) mit anschließendem, optionalem Übergang in eine offene Langzeitstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 18-65 Jahren • Patienten mit Epilepsie bzw. partiellen Anfällen (einfach, komplex, mit oder ohne sekundäre Generalisation), klassifiziert nach ILAE (1981), die nicht ausreichend durch bestehende Antikonvulsiva kontrolliert waren • Frauen im gebärfähigen Alter mit negativem Schwangerschaftstest, geeigneter Verhütungsmethode und einer unterzeichneten Erklärung, eine Schwangerschaft während der Studienzeit zu vermeiden • Patienten mit mindestens 4 Anfällen/Monat in der Baseline-Phase <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit Epilepsie-Diagnose, die weniger als 32 Wochen zurücklag • Patienten mit nicht-epileptischen oder primär generalisierten Anfällen • Patienten mit Anfällen sekundär zu Alkohol, Drogen, Infektionen, Neoplasien, Demylinisierung • Patienten mit Stoffwechselerkrankungen oder progessiven, neuronalen Erkrankungen • Patienten mit Status Epilepticus in den vorangegangenen 24

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen • Patienten mit progressiver neurologischer Störung, die nicht für mindestens 24 Wochen vor Studienbeginn stabil war • Patienten mit Valproinsäure-Medikation in den 2 Wochen vor Beginn der Baseline-Phase (und als begleitendes Antikonvulsivum) • Patienten mit Medikamenten-, bzw. Alkoholmissbrauchsproblematik • Patienten, welche mit psychoaktiven Medikamenten behandelt wurden • Patienten mit psychischer Erkrankung • Patienten mit einem IQ ≤ 50 • Patienten mit Erkrankungen, welche die Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung der Studienmedikation beeinträchtigen könnte • Patienten mit bekannter Unverträglichkeit • Patienten mit klinisch signifikanter, (chronisch) medizinischer Erkrankung, die das renale, hepatische, kardiovaskuläre, hämatologische retikuloendotheliale, endokrine, pulmonare, gastrointestinale, urogenitale oder ophthalmologische System betreffen • Schwangere oder stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	7 Studienorte in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie wurde vom Ethik- und Prüfungsausschuss jedes Studienortes genehmigt. Patienten bzw. deren Vormund gaben im Vorfeld eine schriftliche Einverständniserklärung ab Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, während derer die Patienten auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die erste 14-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. In der Dosisfindungsphase startete die Lamotrigin-Gruppe mit 100 mg/Tag (2x 50 mg) für 3 Tage und anschließenden 200 mg/Tag (2x 100mg) für 4 Tage. Insgesamt fand eine wöchentliche Erhöhung um 100 mg/Tag bis maximal 400 mg/Tag. Wenn die maximal tolerierte Dosierung der Studienmedikation erreicht wurde, wurde der Patient auf dieser Dosierung bis zu Woche 12 der 14-wöchigen Behandlungsphase gehalten. Die letzten 2 Wochen jeder Behandlungsphase wurde einer verblindeten Abtitrationsphase gewidmet (Lamotrigin-Dosierung wurde um -50%/Woche reduziert). Falls Nebenwirkungen auftraten, konnte auf die vorangegangene Dosierung zurückgestuft werden, die kleinste Dosierung waren jedoch 100 mg/Tag. Die Placebo-Gruppe durchlief den gleichen Titrationsablauf in der Behandlungsphase. Nach der ersten Behandlungsphase (A) folgte eine 4-wöchige, medikationsfreie Phase, bevor das Crossover bzw. 14-wöchige Behandlungsphase (B) stattfand. Diese wurde nach gleichem Dosisfindungs- und Erhaltungsschema durchgeführt. Nach Ende der zweiten Behandlungsphase folgte eine 3-wöchige Follow-Up Periode. Nach Ende dieser konnten die Patienten in eine offene Langzeitstudie übergehen. Anpassungen der Dosierungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		begleitender Antikonvulsiva konnten durchgeführt werden, damit die Plasmakonzentrationen ±50% auf dem Level der Baseline-Phase gehalten werden konnte.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit Lamotrigin 100-400 mg/Tag bzw. maximal tolerierter Dosis im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie mit Lamotrigin 100-400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bezüglich der Änderung der Anfallshäufigkeit) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Anzahl der anfallsfreien Tage • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des klinischen Status des Patienten, vom Untersucher beurteilt (globale Beurteilung des Untersuchers) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen subjektiven Beurteilung des Zustandes (Anfallshäufigkeit- und -intensität, Nebenwirkungen und funktioneller Status) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen (Klassifizierung nach COSTART) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Laborwerte, Vitalparameter, Blut- und Urinanalysen, EKG, EEG) sowie allgemeiner körperlicher und neurologischer Untersuchungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Lamotrigin- und begleitenden Antikonvulsiva-Blutplasmakonzentrationen **Erhebungszeiträume:** Die Patienten (oder deren Pflegekräfte) führten ein tägliches Anfallstagebuch, in der Häufigkeit und Typ des Anfalls festgehalten wurden. Blutabnahme zur Bestimmung der Blutplasmakonzentrationen erfolgte zu jedem Besuch (Blutproben zur Bestimmung der Steady-State Lamotrigin-Blutplasmakonzentrationen wurden ≥4 Stunden nach der letzten Dosis abgenommen, Talspiegel-Blutplasmakonzentrationen 12 ± 4 Stunden nach der letzten Dosis). Klinische Untersuchungen zu Baseline und Follow-Up, Reporte über Nebenwirkungen wurden zu jedem Besuch überprüft
6b	Änderungen der	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) Ja b) Ja c) Ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Während der Placebo-Phase im Crossover-Design wurde die gleiche Titrationssequenz angewendet, aber alle Kapseln enthielten Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS-Statistikprogrammen durchgeführt, bei einem 5% Signifikanzniveau und zweiseitig. Die Wirksamkeitsanalyse wurde mit den Patienten durchgeführt, die wenigstens 12 Wochen der zweiten Behandlungsphase abgeschlossen hatten, Sicherheitsanalysen mit allen Patienten, die zur doppelblinden Behandlungsphase randomisiert wurden **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Weil die Verteilung der gesamten Anfallszahlen stark verzerrt war, wurden die Daten logarithmisch transformiert, damit die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse (ANOVA) erfüllt waren. Änderungen in den Anfallstagen wurden ähnlich analysiert. Der Anteil der Patienten mit einer Änderung der globalen Untersucherbeurteilungen wurden zwischen den Behandlungen mit der Mantel-Haenszel Statistik verglichen **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Sicherheitsdaten aller randomisierten Patienten wurden zwischen den Behandlungen vergleichen. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, definiert als solche, die das erste Mal nach der Randomisierung oder während der Baseline-Phase auftraten, sich aber danach verschlechterten, wurden durch COSTART klassifiziert. Hier wurde ein Vergleich zwischen dem Anteil der behandlungsbedingten Nebenwirkungen während Placebo und während der Lamotrigin-Behandlung durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lamotrigin 100-400 mg/Tag a) 49* b) 49* c) 44 Placebo a) 49* b) 49* c) 44 *= Insgesamt wurden 98 Patienten zur ersten Behandlungsphase (A) randomisiert, die genaue Aufteilung ist nicht beschrieben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

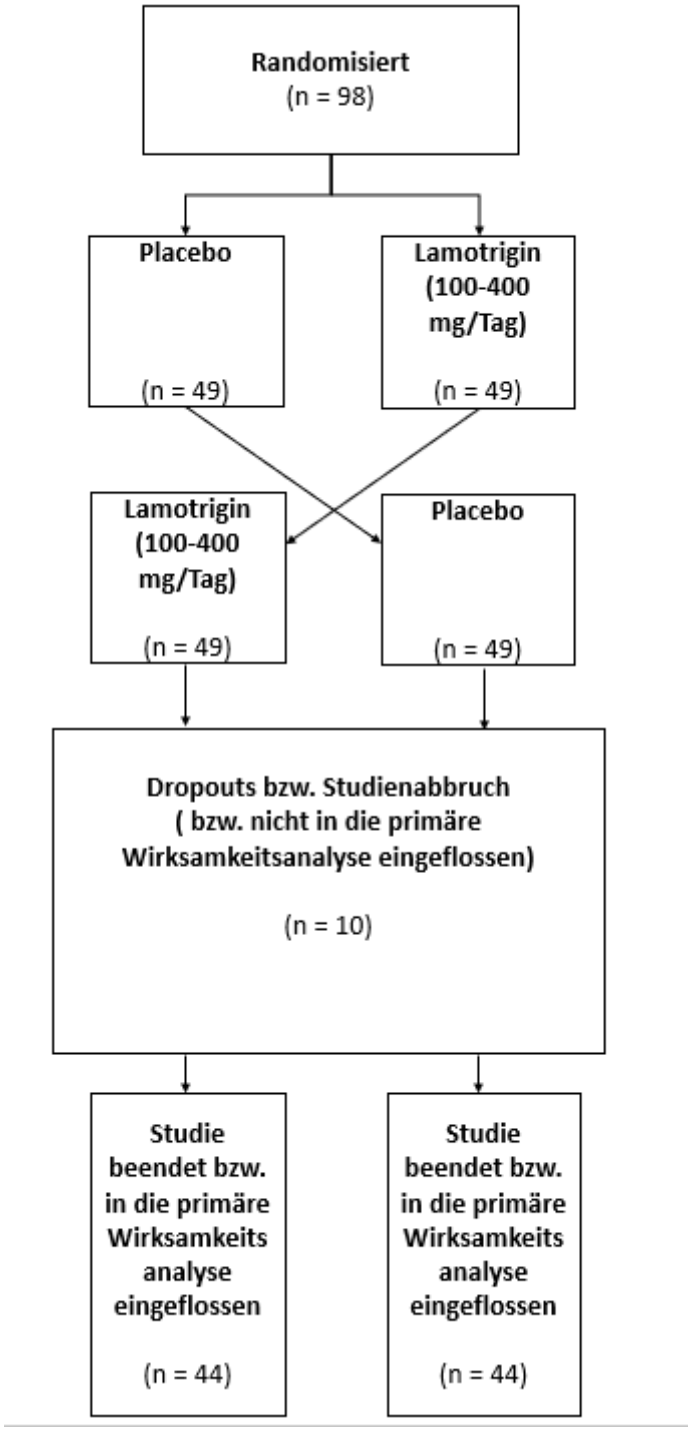


Abbildung 4-75 (Anhang): Patientenfluss in Studie Messenheimer et al. 1994

Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sander et al. 1990

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lamotrigin als Antikonvulsivum bei schwerer Epilepsie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten mit schwerer, refraktärer Epilepsie, die durch herkömmliche Antikonvulsiva nur unzureichend behandelbar waren • Patienten mit fokalen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) oder generalisierten Anfällen • Patienten mit mindestens vier Anfällen in den letzten drei Monaten <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit Anomalien in klinisch relevanten Laborparametern, sofern diese nicht auf Enzyminduktion zurückzuführen waren • Patienten mit progressiver neurologischer Erkrankung, schwerer psychiatrischer Störung oder einer anderen schweren systemischen Krankheit • Schwangerschaft, bzw. eine Exposition gegenüber dem Risiko einer Schwangerschaft
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Chalfont Centre for Epilepsy, Gerrards Cross, Chalfont St. Peter, Bucks. SL9 0RJ, Vereinigtes Königreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden auf einen der beiden Behandlungsarme randomisiert und durchliefen dann eine 8-wöchige Baseline-Phase, in der die Anfallshäufigkeit festgestellt wurde. Es folgte die 12-wöchige Behandlungsphase I. <u>Gruppe 1</u> Patienten der Lamotrigin/Placebo Gruppe erhielten in der Behandlungsphase I täglich Lamotrigin, dessen Plasmakonzentration ab Woche 3 bei 0.5 – 3 µg/mL. Die Patienten wurden zur Dosisfindung in zwei Untergruppen aufgeteilt:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, die enzyminduzierende Antikonvulsiva ohne Valproat einnahmen, bekamen in den ersten zwei Woche täglich zweimal 50 mg Lamotrigin (entspricht 100 mg Lamotrigin täglich), in den darauffolgenden Wochen 3-12 täglich zweimal 100 mg Lamotrigin (entspricht 200 mg Lamotrigin täglich). • Patienten, die enzyminduzierende Antikonvulsiva zusammen mit Valproat einnahmen, bekamen in den ersten zwei Woche täglich zweimal 25 mg Lamotrigin (entspricht 50 mg Lamotrigin täglich), in den darauffolgenden Wochen 3-12 täglich zweimal 50 mg Lamotrigin (entspricht 100 mg Lamotrigin täglich). <u>Gruppe 2</u> Patienten in der Placebo/Lamotrigin Gruppe erhielten in der Behandlungsphase I täglich Placebo. Es folgte für beide Gruppen eine sechswöchige Washout-Phase. Während dieser Phase wurde in den ersten zwei Woche das Lamotrigin in der Lamotrigin/Placebo Gruppe ausgeschlichen. Die restlichen vier Wochen erhielten die Patienten aus dieser Gruppe Placebo. Patienten der Placebo/Lamotrigin Gruppe erhielten die vollen sechs Wochen Placebo. Sofern Patienten in den ersten vier Wochen der Behandlungsphase I weniger als 50% Rückgang der Anfallshäufigkeit verzeichneten, war es dem verblindeten Prüfarzt möglich, den nicht-verblindeten Apotheker zu instruieren, die Dosis des Lamotrigin bzw. des Placebos um 50% zu erhöhen. Danach fand ein Crossover der Patienten auf den jeweils anderen Arm statt. Es folgte die Behandlungsphase II und die anschließende Washout-Phase II, die wie oben beschrieben abliefen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** • Anfallshäufigkeit • Anfallstage **Sekundäre Zielkriterien** • Bewertung der Sicherheit von Lamotrigin • Bewertung des Effekts von Lamotrigin auf die Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva Anfälle wurden täglich vom Pflegepersonal dokumentiert. Physische und neurologische Untersuchungen sowie ein EKG wurden am Anfang und am Ende jeder Studienphase durchgeführt. Biochemie, Hämatologie, Urinanalyse, Vitalparameter, Sehvermögen, Serumspiegel anderer Antikonvulsiva sowie die Plasmakonzentration von Lamotrigin wurden im ersten Monat jeder Behandlungsphase zweiwöchig, anschließend monatlich durchgeführt/bestimmt. Unerwünschte Ereignisse wurden bei diesen Gelegenheiten aufgenommen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder	d) Ja e) Ja, mit Ausnahme der letzten vier Wochen beider Washout-Phasen, in denen alle Patienten Placebo bekamen. f) Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Wie die Verblindung vorgenommen wurde ist nicht bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Bewertung des Effekts von Lamotrigin auf die Anfallshäufigkeit wurde ein nicht-parametrischer Ansatz für ein 2-Perioden Crossover-Modell nach Koch (1972) gewählt. Die Lamotrigin Plasmakonzentrationen der verschiedenen Wochen jeder Behandlungsphase wurden mit Hilfe eines gepaarten t-Test verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 21 b) 18 c) 18
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ein Patient verließ die Studie während einer Behandlung mit Placebo aufgrund zugezogener Verbrennungen während eines Anfalls. Zwei weitere Patienten verließen die Studie während der Behandlung mit Lamotrigin. Während ein Patient eine Überdosis Carbamazepin zu sich nahm, wurde der andere Patient aufgrund fortwährender Übelkeit und Erbrechen von der Studie ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Publikation macht keine Angaben dazu, in welchem Zeitraum die Studie stattgefunden hatte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

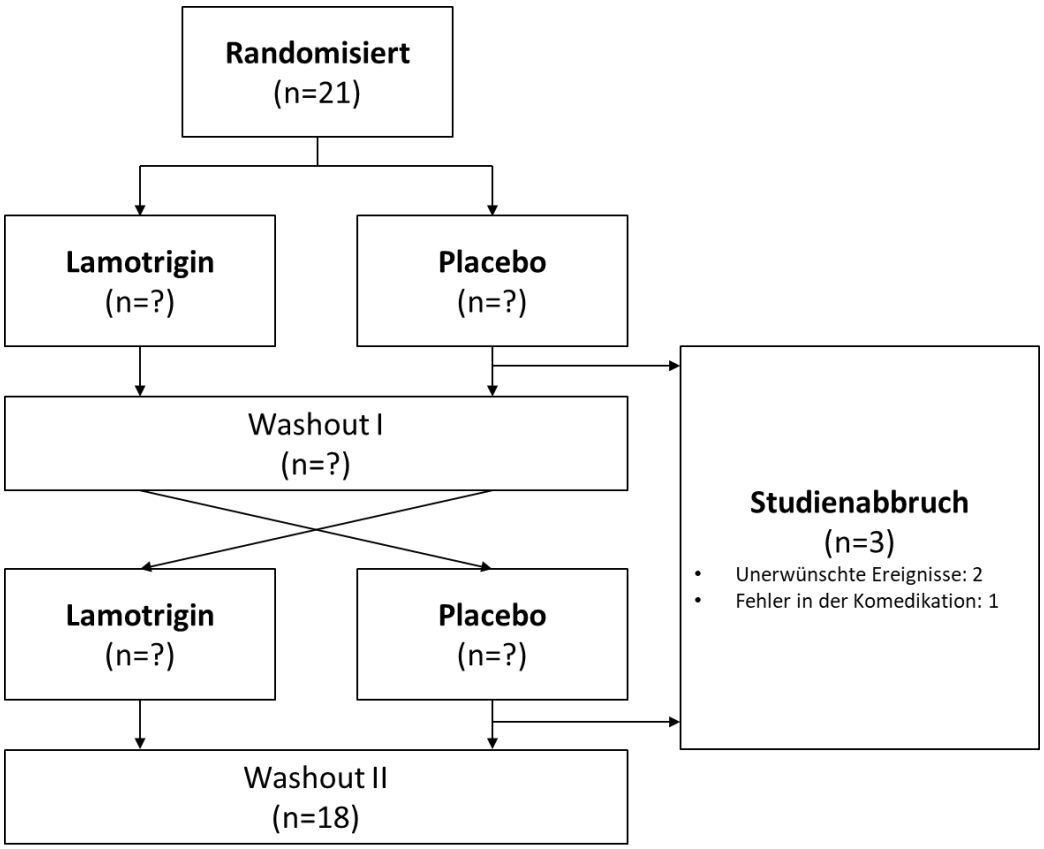


Abbildung 4-76 (Anhang): Patientenfluss in Studie Sander et al. 1990

Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Matsuo et al. 1993 (The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit Lamotrigin 300 mg/Tag oder Lamotrigin 500 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 39-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mit den Studienarmen Lamotrigin 300 mg/Tag, Lamotrigin 500 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 18-65 Jahren • Patienten mit partiellen Anfällen (einfach oder komplex, mit oder ohne sekundäre Generalisation, nach ILAE klassifiziert), die trotz Behandlung mit 1-3 Antikonvulsiva refraktär waren (mindestens 4 partielle Anfälle/Monat) • Frauen mit geeigneter Verhütungsmethode und unterschriebenem Dokument, in dem sie versichern, eine Schwangerschaft zu vermeiden <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten, deren Epilepsie-Diagnose weniger als 32 Wochen vor Studienbeginn zurücklag • Patienten mit primär generalisierten oder Pseudoanfällen • Patienten mit psychogenetischen Anfällen • Patienten mit progessiver, neurologischer Störung, die in den vorangegangenen 24 Wochen nicht stabil war • Patienten mit Anfällen sekundär zu Alkohol, Drogen, Infektionen, Neoplasien, Demylinisierung, Stoffwechselerkrankungen, neurologischer Erkrankung • Patienten mit Status Epilepticus in den vorangegangenen 24 Wochen • Patienten, welche eine Studienmedikation in den 24 Wochen vor der Baseline-Phase erhalten hatten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten, deren Dosierung der Antikonvulsiva-Medikation in den 2 Wochen vor der Baseline-Phase angepasst wurde (bzw. 4 Wochen für das Antikonvulsivum Phenobarbital) • Patienten, die in den 4 Wochen vor der Baseline-Phase Valproinsäure als Antikonvulsivum erhalten hatten • Patienten mit Erkrankungen, welche die Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung der Studienmedikation beeinträchtigen könnte • Patienten mit bekannter Unverträglichkeit • Patienten mit schwerer psychischer Erkrankung • Patienten mit einem IQ ≤ 50 • Patienten mit klinisch signifikanter, (chronisch) medizinischer Erkrankung, die das renale, hepatische, kardiovaskuläre, hämatologische retikuloendotheliale, endokrine, pulmonare, gastrointestinale, urogenitale oder ophthalmologische System betreffen • Schwangere oder stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	15 Studienorte in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie, sowie deren Einverständniserklärung wurde vom Ethik- und Prüfungsausschuss jedes Studienortes genehmigt. Patienten bzw. deren Vormund gaben im Vorfeld eine schriftliche Einverständniserklärung ab Nach der 12-wöchigen Baseline-Phase, folgte eine 27-wöchige, doppelblinde Behandlungsphase, zu der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Behandlungsphase gliederte sich in eine Dosisfindungs- und Erhaltungs- und Abtitrationsphase auf. Patienten der Lamotrigin-Gruppe fingen mit Lamotrigin 50 mg/Tag (2x/Tag) an und erhöhten diese Dosis wöchentlich um 100 mg/Tag Inkrementen, bis die finale Dosis (300 oder 500 mg/Tag) erreicht war. Die Placebo-Gruppe folgte dem gleichen Schema zu Verblindungszwecken. Die finale Dosis konnte um 100 mg/Tag reduziert werden, wenn der Patient Unverträglichkeiten aufwies (Reduzierung für Patienten der 300 mg/Tag Dosis war 200 mg/Tag, die der 500 mg/Tag 400 mg/Tag). Die adjuvante Gabe geschah zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), hierbei waren keine Änderungen der Dosis innerhalb der ersten 2 Wochen nach Studieneintritt (bei Phenobarbital: 4 Wochen) erlaubt, ebenso wurden die Plasmakonzentrationen begleitender Antikonvulsiva auf ± 50% der Konzentrationen, die während der Baseline-Phase bestimmt wurden, gehalten. Die maximale bzw. finale Dosis Lamotrigin bzw. Placebo wurden dann für den Rest der 24-wöchigen Behandlungsphase gehalten. Anschließend durchliefen die Patienten eine 1-2-wöchige Abtitrationsphase
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Epilepsie mit Lamotrigin 300 mg/Tag oder Lamotrigin 500 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit Lamotrigin 300 mg/Tag oder Lamotrigin 500 mg/Tag im Vergleich zu Placebo bezüglich der Reduktion der Anfallshäufigkeit • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der anfallsfreien Tage • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der globalen Beurteilung des klinischen Patientenstatus durch den Untersucher (Behandlungsphase in Relation zur Baseline-Phase) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Laboruntersuchungen, körperlicher (EKG,Vitalparameter, Ophthalmologie) und neurologischer Untersuchungen (Vergleich der Baseline- doppelblinden- und Abtitrations-Phase) **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Patienten führten ein täglichen Anfallstagebuch, in dem auch mögliche Unverträglichkeiten festgehalten wurden. Die globale Beurteilung des Untersuchers bezüglich des klinischen Patientenstatus im Vergleich zur Baseline-Phase, wurden am Ende der Wochen 12 und 24 der Behandlung erhoben (Die Einschätzung beinhaltete eine Bewertung der Anfallshäufigkeit und -intensität, das Auftreten von Nebenwirkungen und Funktionsfähigkeit des Patienten. Die Bewertungsskala reichte von 1 („markante Verschlechterung“ bis 7 („deutliche Verbesserung“). Untersuchungen wurden zur Baseline-Phase und zur doppelblinden Behandlungsphase durchgeführt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	Alle statistischen Analysen wurden von SAS-Statistikprogrammen durchgeführt. Als statistisch signifikant wurden die Ergebnisse definiert,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	für die $p \leq 0,05$ galt. Alle statistischen Tests und Konfidenzintervalle waren zweiseitig **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Ergebnisse für die vollständige 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase wurden mit den Daten der Baseline-Phase verglichen, um den Gesamtbehandlungseffekt zu vergleichen. Wie im Protokoll geplant, wurden Ergebnisse der beiden 12-wöchigen Behandlungsperioden mit dem 12-wöchigen Zeitraum der Baseline-Phase verglichen, damit die gleichen Zeiträume vorhanden waren und die Persistenz der Behandlungseffekte über die 24 Wochen hinweg sichergestellt war. Die Woche 1 – Woche 12 Analyse bestand aus Patienten, die mindestens 11 Wochen Behandlung (plus Abtitrationsphase bzw. Follow-Up) abgeschlossen hatten. Die Analyse der Wochen 13 bis 24 bestand aus jenen Patienten, die mindestens 23 der gesamten 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten (plus Abtitrationsphase bzw. Follow-Up). Die „Intent-to-Treat-Analyse“ inkludierte alle Patienten, die zu der doppelblinden Behandlung randomisiert wurden, unabhängig vom tatsächlichen Ausmaß der Arzneimittelexposition. Die Gesamtzahl der Anfälle wurde logarithmisch transformiert, um die für die Varianzanalyse nötigen Voraussetzungen zu schaffen. Für jeden Patienten wurde die log für die gesamten Anfallsdaten der Baseline und der log für jeden Abschnitt der Behandlungsphase verglichen. Die globalen Beurteilungen des Untersuchers wurden mithilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik analysiert, um auf signifikante Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe und den Lamotrigin-Gruppen zu testen **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Sicherheitsdaten für alle Patienten, die zur doppelblinden Behandlung randomisiert wurden, wurden innerhalb und zwischen den Gruppen verglichen. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, definiert als solche, die das erste Mal während der Behandlung auftreten oder bereits vorher auftragen und sich während der Behandlung verschlechterten, wurden mit dem COSTART-System klassifiziert. Die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen Behandlungsgruppen im Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten Nebenwirkungen wurden auf der Schätzung mit Konfidenzintervallen durchgeführt. Sicherheits- und Nebenwirkungsdaten wurde nicht mit Berücksichtigung des Studienorts analysiert (Wechselwirkung Behandlung und Behandlungszentrum unberücksichtigt)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lamotrigin 300 mg/Tag a) 71 b) 71 c) * Lamotrigin 500 mg/Tag a) 72 b) 72 c) * Placebo a) 73 b) 73 c) * *= Die primäre Wirksamkeitsanalyse bestand aus insgesamt n=191 Patienten, die genaue Aufteilung ist nicht beschrieben. Die Analyse der Sicherheit inkludierte die ITT-Population (n=216)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

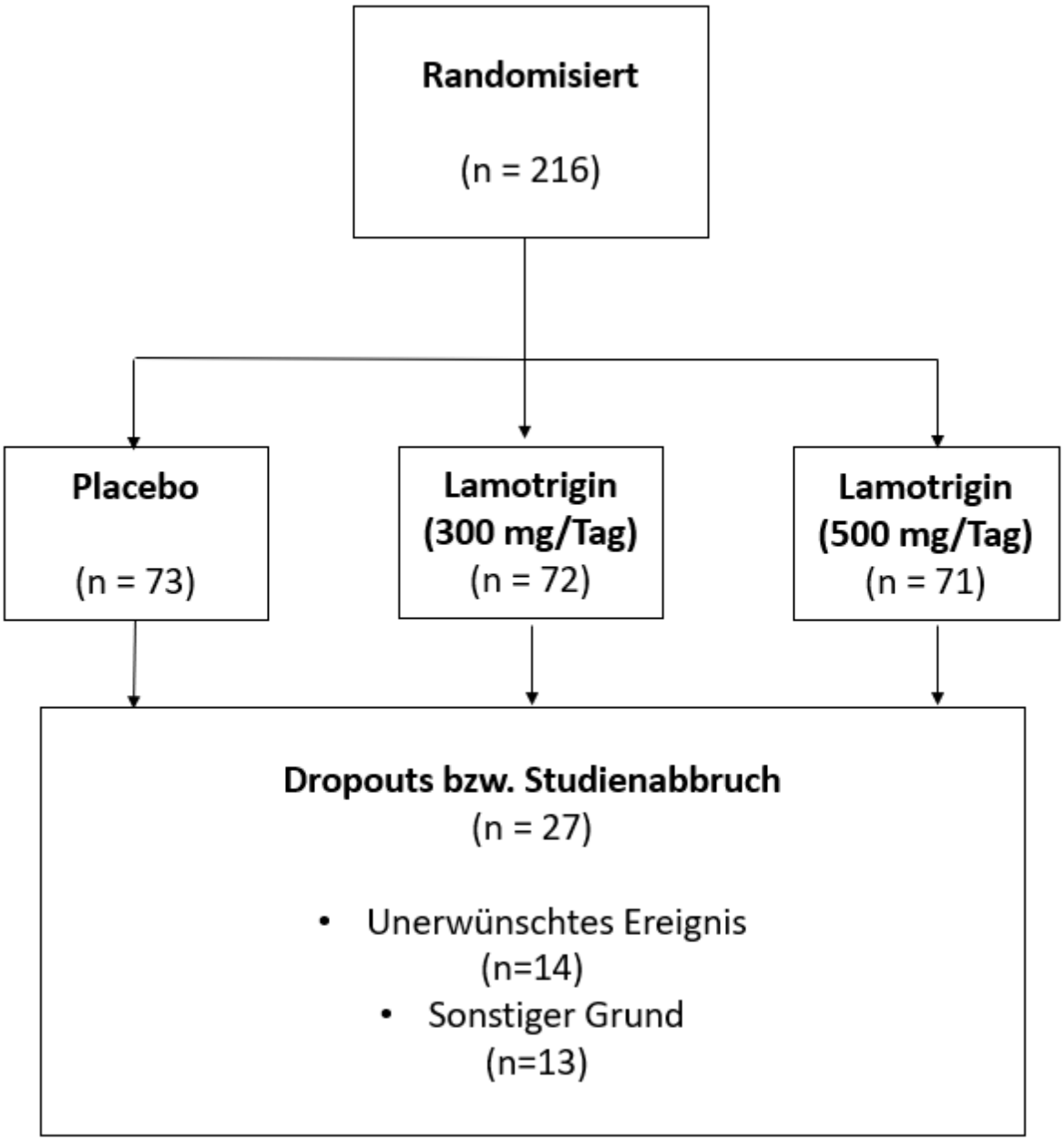


Abbildung 4-77 (Anhang): Patientenfluss in Studie Matsuo 1993 (The US Lamotrigin Protocol 05 Clinical Trials Group)

Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Tsai et al. 2006

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam bei partiell auftretenden Anfällen, die refraktär gegenüber anderen Antikonvulsiva sind. Das Ganze ist eine multizentrische Studie bei taiwanesischen Erwachsenen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit zwei Phasen: Prärandomisierungs-Phase und Doppelblinde-Phase Die Doppelblind-Phase war in eine Titrations-Phase, eine Erhaltungs-Phase und eine Ausdosierungs-Phase unterteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten im Alter von 16-60 Jahren • partieller Anfälle (POS) mit/ ohne sekundäre Generalisierung • Diagnose Epilepsie seit ≥6 Monaten vor Studienbeginn • Partiellen Anfälle waren behandlungsresistent • Patienten hatten mindestens 4 komplexe oder sekundäre generalisiere partielle Anfälle (Typ IB oder IC) während der Baseline • Vor Studienbeginn hatten die Patienten für ≥2 Wochen eine stabile Dosierung von ein bis drei Antikonvulsiva (einschließlich Benzodiazepinen) • Patienten wurden gleichzeitig/konsekutiv mit mindestens 2 klassischen Antikonvulsiva behandelt. • Durch eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie in den letzten 2 Jahren konnten Neoplasien, progressive zerebrale oder neurodegenerative Erkrankungen ausgeschlossen werden. • Schriftliche Einverständniserklärung <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Frauen im gebärfähigen Alter ohne geeignete Verhütungsmethode • Patienten, die einen Status epilepticus in den 3 Monaten vor Studienbeginn hatten oder Anfälle, die nicht zuverlässig und regelmäßig gezählt werden konnten. • Vorgeschichte von rezidivierenden psychotischen oder schweren affektiven Störungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorhandensein von klinisch bedeutsamen akuten chronischen Erkrankungen (einschließlich Herz-, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen) • Verwendung von ZNS- beeinflussenden Medikamenten (Ausnahme: gleichzeitige Antikonvulsivum-Therapie), es sei denn die Patienten waren vor der Studie ≥1 Monat lang auf eine solche Medikation stabilisiert worden. • Patienten, die Alkohol oder illegale Drogen konsumieren • Patienten, die in den 3 Monaten vor der Studie an einer anderen klinischen Studie teilgenommen haben • Patienten, die an einer früheren Studie mit Levetiracetam teilgenommen haben • Laboranolamien (z.B. erhöhte Leberenzymwerte (>3-fache Obergrenze der Norm), Serumkreatinin >2,0 mg/dl, und Leukopenie (<2.800 weiße Blutkörperchen/µl) oder Thrombozytopenie (<12.000 Thrombozyten/µl)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 5 Zentren in Taiwan durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm Levetiracetam 2000 mg/ Tag (1000 mg 2x täglich) <u>Gruppe 2</u> Placebo Die Studie bestand aus zwei Hauptphasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 8 Wochen **Doppelblinde-Phase:** Dauer: 14 Wochen Die Doppelblinde-Phase teilte sich in drei Phasen, eine 2-wöchigeTitrations-Phase, eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase und eine 4-wöchigen Ausdosierungs-Phase. <u>Dosierung in der 2-wöchigen Titrations-Phase:</u> Gruppe 1 • Levetiracetam 500 mg/Tag Die Patienten der Behandlungsgruppe 1 wurden hochtritiert. Alle Patienten erhielten Levetiracetam 1000 mg/Tag (500 mg Tablette 2x täglich). Die Dosis wurde nach 2 Wochen auf 2000 mg/Tag (1000 mg Tablette 2x täglich) erhöht. <u>Dosierung in der 12-wöchigen Erhaltungs-Phase:</u> <u>Gruppe 1</u> • Levetiracetam 2000 mg/Tag Die beim letzten Schritt der Titrationsphase erreichte Dosis wurde während der gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum beibehalten. Zusätzlich gab es die „Fall-Back-Option“ nach Ermessen der Prüfer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		konnte die Dosierung bei Patienten mit schlechter Verträglichkeit auf 1000 mg/Tag (500 mg Tabletten 2x täglich) reduziert werden. Die Dosis wird vor Woche 10 wieder auf 2000mg/Tag (1000 mg Tabletten 2xtäglich) erhöht. <u>Dosierung in der 4-wöchigen Ausdosierungs-Phase:</u> In den ersten zwei Woche erfolgt eine Dosierung der Studienmedikation von 1000 mg/Tag (500 Tabletten 2x täglich). Nach diesen 2 Wochen wird in den darauffolgenden 2 Wochen kein Levetiracetam verabreicht. Alternativ kann nach Ermessen des Prüfarztes eine offene Levetiracetam-Therapie folgen, mit einer Dosierung von 2000 mg/Tag (1000 mg Tabletten 2x täglich) vorsieht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsvariable ist die logarithmisch transformierte wöchentliche Häufigkeit von partiellen Anfällen während der 14-wöchigen, doppelblinden Evaluierungsphase (einschließlich der 4-wöchigen Titrations-Phase). **Sekundäre Zielkriterien:** • Absolute und prozentuale Reduktion der untransformierten wöchentlichen Häufigkeiten von partiellen Anfällen • Wöchentliche Häufigkeit von Anfällen insgesamt (partielle, primär generalisiert und nicht klassifizierbare Anfälle) • Absolute und prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert der wöchentlichen Häufigkeit der Gesamtanfälle • Responder-Rate (Prozentsatz der Patienten mit einer ≥50%igen Abnahme der wöchentlichen Anfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert) für partielle und totale Anfälle • Anzahl der anfallsfreien Patienten und Anzahl der anfallsfreien Tage pro 4 Wochen • prozentuale Veränderung der wöchentlichen Häufigkeit von partiell auftretenden Anfällen in sechs Kategorien (>25% Zunahme; 25% Zunahme bis <25% Abnahme; 25% Abnahme bis<50% Abnahme; 50% Abnahme bis<75% Abnahme; 75% Abnahme bis <100% Abnahme; 100% Abnahme). • Wöchentliche Häufigkeit von partiellen Anfällen (absolute und prozentuale Abnahme vom Ausgangswert wurde als sekundäre Wirksamkeitsvariable über die letzten 8 Wochen der Erhaltungsphase berechnet) • Prüfärzte und Patienten führen zusätzlich eine globale klinische Bewertung des Zustandes der Patienten durch **Sicherheitsvariablen:** • Physikalische und neurologische Untersuchungen • Laboruntersuchungen • Elektrokardiographie • Körpergewicht und Vitalparameter wurden aufgezeichnet • Detaillierte Aufzeichnungen über unerwünschte Ereignisse wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		während und zum Abschluss der Studie dokumentiert • Plasmakonzentrationen wurden überwacht (Levetiracetam und begleitenden Antikonvulsivum zu Beginn der Studie sowie in den Wochen 6, 10 und 14)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit einer Stichprobengröße von 47 ausgewerteten Patienten pro Gruppe wurde eine Power von 80% erzielt, um eine 20%ige Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo hinsichtlich der logarithmisch transformierten wöchentlichen Anfallshäufigkeit mit einem einseitigen Test bei 5% (unter Annahme einer gemeinsamen Standardabweichung von 0,43) zu zeigen. Gemäß dem erstellten Protokoll und der zuvor beschriebenen Berechnungen des Stichprobenumfangs wurden alle eingereichten Analysen mit einseitigen Tests bei 5% und 90% und einem einseitigem Konfidenzintervall durchgeführt. Für den speziellen Zweck dieser Publikation wurden alle ursprünglichen Analysen erneut durchgeführt, mit zweiseitigen 5%-Tests und zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen. Die zweiseitige Version aller Analysen wird die Einzige sein, die in dieser Publikation präsentiert wird. Es muss beachtet werden, dass die Aussagekraft dadurch geringer ist als ursprünglich geplant war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Die zufällige Reihenfolge der Behandlungszuweisung wurde mit Hilfe eines Randomisierungsprogramms, das von einem Statistiker des Sponsors erstellt wurde, durchgeführt. Die Behältnisse der Studienmedikamente wurden in Belgien vom Sponsor auf identische Weise für beide Behandlungen beschriftet. Placebo- und Levetiracetam-Tabletten waren äußerlich identisch.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die zufällige Reihenfolge der Behandlungszuweisung wurde in Belgien von der Clinical Drug Supply Unit des Sponsors am 22. Mai 2000 durchgeführt. Die Behandlungen wurden den Patienten sequenziell an den Patienten jeweils am Standort von den Prüfärzten zugewiesen. Individuelle Behandlungszuweisungen und die Größe der Blöcke wurden keinem Studienteilnehmer mitgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde das ANCOVA-Modell (Analyse der Kovarianz) verwendet. Mit Hilfe dieser Analyse wurde die Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo in Bezug auf die primäre Zielvariable gezeigt. Die Analyse basiert auf logarithmisch transformierten Anfallsdaten [loge(x + 1)]. Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe als Faktor und die Baseline Anfallshäufigkeit als Kovariate. Der Unterschied zwischen den kleinsten quadratischen Mittelwerten der Behandlung mit zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen (KI) wurde ermittelt und als prozentuale Abnahme gegenüber Placebo ausgedrückt. **Sekundäre Zielkriterien:** Es wurden verschiedene zweiseitige Tests durchgeführt, um die Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo hinsichtlich der absoluten und prozentualen Abnahme gegenüber dem Ausgangswert (Wilcoxon Rangsummentest), Responder-Rate (logistisches Regressionsmodell), des Ansprechend auf die Behandlung in sechs Kategorien der Anfallsfrequenzänderung (Cochran-Mantel-Haenszel-Test) und des Anteils der anfallsfreien Patienten (exakter Test nach Fisher) zu beurteilen. Alle demographischen Daten und Baseline-Charakteristika wurden beschrieben. Außerdem wurden inferentielle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tests, die Levetiracetam und Placebo vergleichen, durchgeführt. • Exakter Test von Fisher für binäre Variablen, • Cochran-Mantel-Haenszel für kategoriale Variablen, • Zweistichproben-t-Test mit der Hypothese gleicher Varianz oder Wilcoxon-Rangsummentest mit Normalapproximation für kontinuierliche Variablen. **Sicherheitsvariablen:** Bei der Darstellung des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (AE) wurde der exakte Test nach Fisher zum Vergleich von Levetiracetam mit Placebo zweiseitig durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe 1: Levetiracetam 2000 mg/Tag a)47 b)44 c)47 Gruppe 2: Placebo a)47 b)46 c)47
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Levetiracetam 2000 mg/Tag:** • unerwünschte Ereignisse (3) • Protokollverstoß (6) **Placebo-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (1) • Protokollverstoß (6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	Die Studie wurde im November 2000 gestartet und der letzte Studienbesuch fand im Februar 2002 statt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

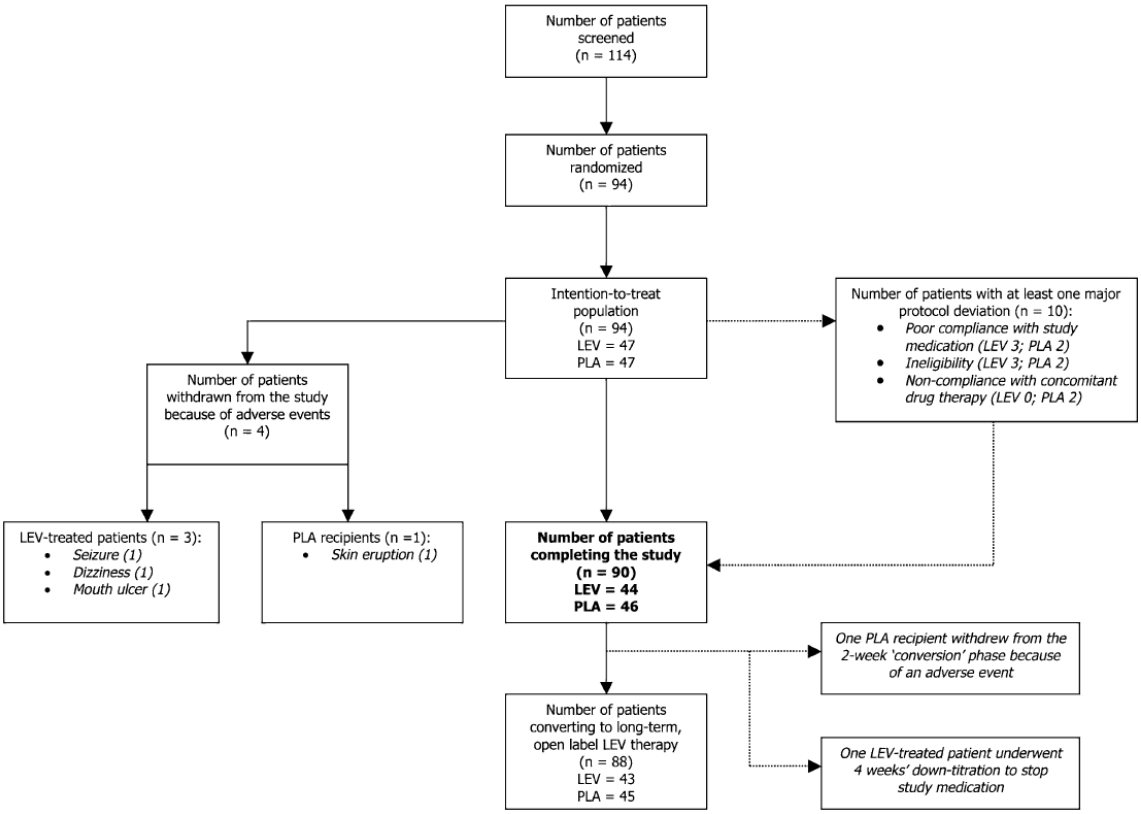


FIG. 2. Number of patients entering and completing various stages of the study. LEV, levetiracetam; PLA, placebo.

Abbildung 4-78. (Anhang): Patientenfluss in Studie Tsai et al. 2006

Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01221

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam bei erwachsenen japanischen Patienten mit unkontrollierten partiellen Krampfanfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke mit zwei Phasen: Prärandomisierungs-Phase und Doppelblinde-Phase Die Doppelblinde-Phase war in eine Titrations-Phase, eine Erhaltungs-Phase und eine Ausdosierungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1:1 für die Behandlung mit Levetiracetam 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg/ Tag oder Placebo und stratifiziert nach der Häufigkeit partieller Anfälle (POS) während der Baseline-Periode.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten im Alter von 16-65 Jahren • Gewicht ≥ 40 kg • partieller Anfälle (POS) seit >2 Jahren • Bestätigung durch Elektroenzephalographie innerhalb von 1 Jahr vor Studienbeginn • Patienten, bei denen ≥ 12 Mal ein partieller Anfall (POS) in der Baseline und mindestens 2 Mal alle 4 Wochen auftrat, durften die Studie fortsetzen. • Patienten nahmen bei Studienbeginn 1-3 Antikonvulsivum (stabile Antikonvulsivum- Dosierung für ≥ 4Wochen vor dem Screening) • Verwendung von ausgewählten Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika und neuropsychiatrischen Medikamenten waren erlaubt, solange die Art der Dosierung und Verabreichung während des Studienzeitraums unverändert blieb. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten, die einen Status epilepticus während der letzten 3 Monate erlitten haben oder innerhalb der letzten 2 Jahren operiert wurden • Patienten mit fortschreitenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems • Patienten mit einer Vorgeschichte von psychischen Erkrankungen oder Selbstmordversuchen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Behandlung mit Levetiracetam. • schwangere oder stillende weibliche Patienten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 56 Standorten in ganz Japan durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 Interventions-Arm Levetiracetam 500 mg/ Tag Gruppe 2 Interventions-Arm Levetiracetam 1000 mg/ Tag Gruppe 3 Interventions-Arm Levetiracetam 2000 mg/ Tag Gruppe 4 Interventions-Arm Levetiracetam 3000 mg/ Tag Gruppe 5 Placebo Die Studie bestand aus zwei Hauptphasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 12 Wochen Alle Patienten erhielten 4 Placebo-Tabletten 2x am Tag. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 18 Wochen Die Doppelblinde-Phase teilte sich in drei Phasen auf, eine 4-wöchigeTitrations-Phase, eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase und eine 4-wöchige Ausdosierungs-Phase. Dosierung in der 4-wöchigen Titrations-Phase: Gruppe 1 und 2 • Levetiracetam 500 mg/Tag • Levetiracetam 1000 mg/Tag Die Patienten der Behandlungsgruppen 1 und 2 wurden nicht hochtritiert. Sie erhalten drei Placebo-Tabletten plus eine Tablette Levetiracetam 250 mg/2xtäglich bzw. 500 mg/2xtäglich Gruppe 3 und 4 • Levetiracetam 2000 mg/Tag • Levetiracetam 3000 mg/Tag Die Patienten der Behandlungsgruppe 3 und 4 wurden hochtritiert. Alle Patienten erhielten Levetiracetam1000 mg/Tag (500 mg Tablette 2xtäglich) und die Dosis wurde alle 2 Wochen um 1000 mg/Tag erhöht, bis die Zieldosis erreicht wurde. Die Patienten, die Placebo erhielten, bekamen die gleichen vier Tabletten. Dosierung in der 12-wöchigen Erhaltungs-Phase: Gruppe 1 Levetiracetam 500 mg/Tag

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 2 Levetiracetam 1000 mg/Tag Gruppe 3 Levetiracetam 2000 mg/ Tag Gruppe 4 Levetiracetam 3000 mg/ Tag Gruppe 5 Placebo Die beim letzten Schritt der Titrationsphase erreichte Dosis wurde während der gesamten 12-wöchigen Erhaltungsphase beibehalten. Dosierung in der 4-wöchigen Ausdosierungs-Phase: Die Studienmedikation Levetiracetam wurde in einer maximalen Rate von 500 mg/Tag pro Woche abgesetzt. Einnahme der Studienmedikation: Die Medikation wird in 500 mg Tabletten genommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert in POS-Häufigkeit/Woche im Vergleich zu Placebo bei Patienten der mit Levetiracetam behandelten Patienten über den 12-wöchigen Untersuchungszeitraum. **Sekundäre Zielkriterien:** • Häufigkeit der partiellen Anfälle pro Woche über den Auswertungszeitraum • Responder-Rate (Anzahl der Patienten mit einer mind. 50%igen Reduktion der partiellen Anfallshäufigkeit) • Prozentsatz der anfallsfreien Patienten über den Auswertungszeitraum. Die Anfälle wurden in einem Anfallstagebuch aufgezeichnet und nach der Klassifikation der „International League Against Epilepsy classification“ von 1981 klassifiziert. **Sicherheitsvariablen:** • Unerwünschte Ereignisse (TEAE) • Körperliche und neurologische Untersuchung • Laboruntersuchungen (Chemie, Hämatologie und Urinanalyse) • Vitalparameter • Elektrokardiographie (EKG) • Schwerwiegende unterwünschte Arzneimittelauswirkungen (UAW), definiert als TEAE, die vom Prüfarzt als unwahrscheinlich wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich mit dem Studienmedikament in Verbindung stehen oder als AE mit unbekannten Zusammenhang mit dem Studienmedikament

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kategorisiert wurden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Studie ist die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachtete prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit pro Woche in der Placebo-Gruppe weniger als die der Gruppe mit Levetiracetam, diese wurde auf 0,644 geschätzt. Um einen Behandlungseffekt dieser Größe zu erlangen und eine 80% Power und ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 5% zu erreichen, ist jeweils eine Patientengruppe von 64 (320 insgesamt) erforderlich. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 10% nach der Randomisierung, wurde errechnet, dass 352 Patienten randomisiert werden müssten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Bewertung der Zielvariablen wurde das vollständige Analyseset (FAS) basierend auf einem Intention-to-treat-Prinzip angewendet. Das FAS wurde definiert nachdem alle randomisierten Pateinten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung nach Studienbeginn hatten. **Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde unter Berücksichtigung der Multiplizität mit einem geschlossenen Testverfahren durchgeführt. Folgende Schritte wurde durchgeführt: i. Vergleich der prozentualen Reduktion der POS-Häufigkeit/ Woche von der Baseline über den Untersuchungszeitraum hinweg. Für Placebo und die Levetiracetam 1000- und 3000-mg /Tag-Gruppen zusammen unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Tests ii. Vergleich der Levetiracetam 1000 mg-Gruppe und die Placebogruppe mit dem Wilcoxon-Rangsummentest. iii. Vergleich der Levetiracetam 3000 mg-Gruppe und die Placebogruppe unter Verwendung des Wilcoxon Rang-Summentest. Wenn die Vergleiche in keiner Stufe statistisch signifikant waren (P-Wert > 5%), wurden keine weiteren inferentiellen Analysen durchgeführt. **Sekundäre Zielkriterien:** Die partielle Anfallshäufigkeit/ Woche über den Auswertungszeitraum wurde über die Analyse der Kovarianz ausgewertet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Anfallshäufigkeit/ Woche in der Baseline als Kovariate nach logarithmischer Transformation eingesetzt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde. Die 50% Responder-Rate wurde über die logistische Regressionsanalyse und Odds Ratios ausgewertet, um Behandlungsunterschiede zu bewerten. Diese Analyse wurde ebenfalls in einem geschlossenen Testverfahren wie bei der primären Analyse durchgeführt. Die Anfallsfreiheit wurde ebenfalls nach Behandlungsgruppen berechnet. **Sicherheitsvariablen:** Alle Sicherheitsanalysen wurde anhand von Sicherheitsgruppe (SS) durchgeführt, diese umfassen alle Patienten die während der Studie mindestens eine Dosis der Studienmedikation einnahmen. Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA/J version 9.0 kodiert. Labortests und Vitalparameter wurden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Gruppe 1:</u> Levetiracetam 500 mg/Tag a)71 b)68 c)62 <u>Gruppe 2:</u> Levetiracetam 1000 mg/Tag a)70 b)68 c)64 <u>Gruppe 3:</u> Levetiracetam 2000 mg/Tag a)70 b)68 c)63 <u>Gruppe 4:</u> Levetiracetam 3000 mg/Tag a)70 b)69 c)60 <u>Gruppe 5:</u> Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a)70 b)69 c)67
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Levetiracetam 500 mg/Tag-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (2) • Protokollverstoß (5) • Rücknahme der Zustimmung (1) • Sonstiges (1) **Levetiracetam 1000 mg/Tag-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (1) • Protokollverstoß (2) • Rücknahme der Zustimmung (1) • Verlust der Wirksamkeit (2) **Levetiracetam 2000 mg/Tag-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (4) • Protokollverstoß (1) • Verlust der Wirksamkeit (1) • Während des Follow-up verloren (1) **Levetiracetam 3000 mg/Tag-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (6) • Protokollverstoß (2) • Verlust der Wirksamkeit (1) **Placebo-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (1) • Protokollverstoß (1) • Rücknahme der Zustimmung (1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im November 2005 gestartet und endete im November 2007.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

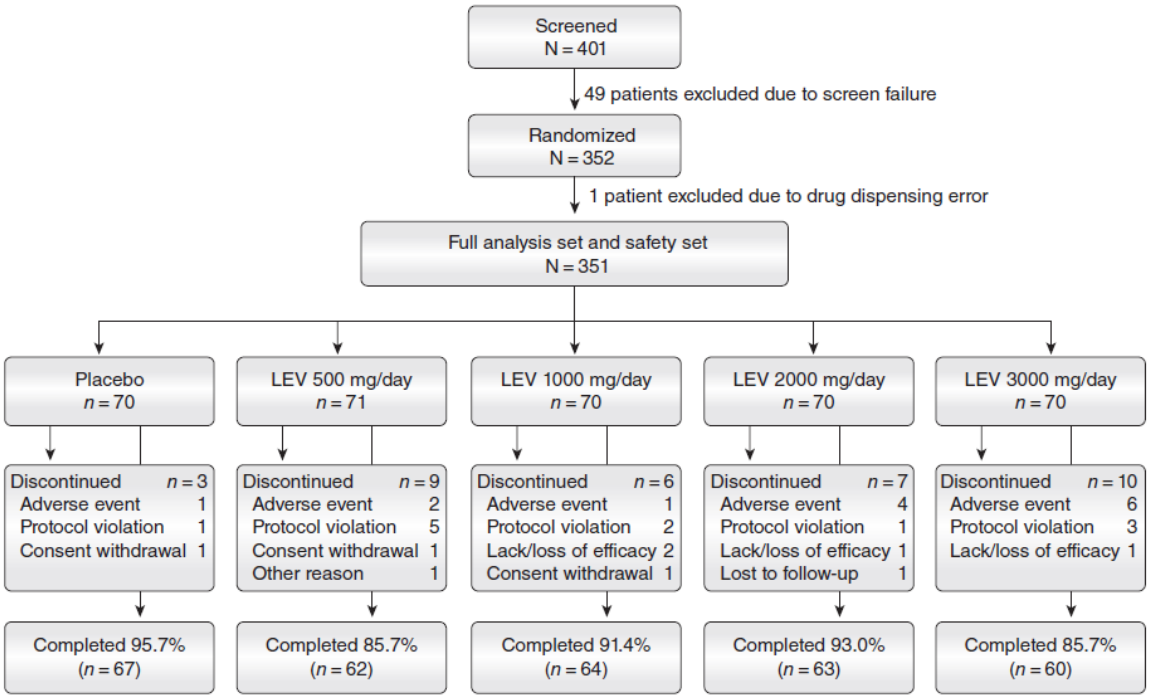


Figure 2. Patient disposition. LEV, levetiracetam.

Abbildung 4-79 (Anhang): Patientenfluss in Studie N01221

Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Betts et al. 2000

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam im Rahmen eines oralen Schemas (2000 mg und 4000 mg zweimal täglich) als Add-on-Behandlung ohne Titration bei Patienten mit refraktärer Epilepsie zu bestimmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke Die Studie ist in vier Phasen unterteilt: Prärandomisierungs-Phase, Doppelblinde-Behandlungsphase, Open-Label-Phase, Ausdosierungs-Phase
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten im Alter von 16-70 Jahren mit gut charakterisierter refraktärer Epilepsie • jeder Anfallstyp (partiell [Typ I] oder sekundär generalisierte oder primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle [Typ II]), klassifiziert nach der International Liga gegen Epilepsie (ILAE)-Kriterien14. • Die Patienten mussten eine stabile Dosierung von bis zu drei Antikonvulsivum für mindestens 3 Monate vor Studieneintritt vorweisen. • Darüber hinaus mussten sie mindestens vier Anfälle in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn erlitten haben. • Frauen im gebärfähigen Alter waren nur teilnahmeberechtigt, wenn sie eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden. • schriftliches Einverständnis vor Aufnahme <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Vorgeschichte von Allergien, Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Medizinische Erkrankungen, die die Sicherheit und Wirksamkeit beeinträchtigen können • Psychotische Zustände • Probleme mit der Absorption • Metabolism • Ausscheidung von Medikamenten einschließlich Dysfunktion oder Nieren- oder Leberinsuffizienz

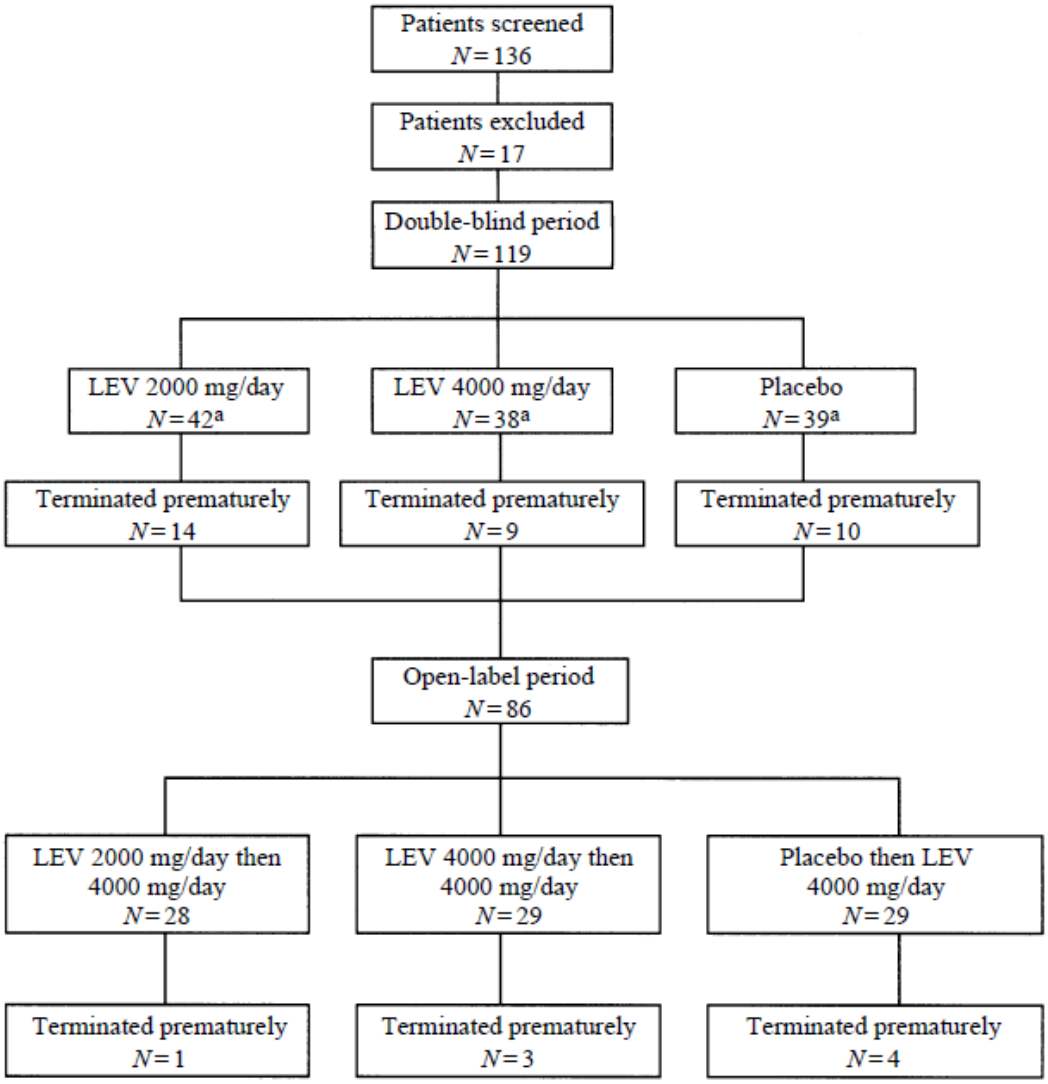
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 37 Standorten in Belgien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm Levetiracetam 2000 mg/Tag (1000 mg 2x täglich) <u>Gruppe 2</u> Interventions-Arm Levetiracetam 4000 mg/Tag (2000 mg 2x täglich) <u>Gruppe 3</u> Placebo **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 4 Wochen **Doppelblinde-Behandlungsphase:** Dauer: 24 Wochen Die zugewiesene Dosis wurde zu Beginn der aktiven Behandlung verabreicht. Besuche waren für die 4, 12, und 24 Woche vorgesehen. **Open-Label-Phase:** Dauer: 24 Wochen Nach Ablauf der 24-wöchigen-Behandlungsphase konnten anfallsfreie Patienten ihre Behandlung, mit ihrer zugewiesenen Dosis in einer 24-wöchigen Open-Label-Phase, weiterführen. Alle Patienten, die nicht am Ende der doppelblinden Behandlungsperiode anfallsfrei waren, erhielten 4000 mg Levetiracetam täglich (ohne Uptitration) in einer Open-Label-Behandlung. **Ausdosierungs-Phase:** Dauer: 4 Wochen In der letzten Phase wurde die Levetiracetam Dosis abrupt abgesetzt (run-out) oder um 1000 mg pro Woche reduziert. Als dritte Alternative gab es die Möglichkeit Teil einer offenen Folgestudie zu sein.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	**Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsvariable ist Verträglichkeit und Sicherheit von Levetiracetam in hohen therapeutischen Dosen ohne Titration. • Responder-Rate ist definiert als Anteil der Patienten, die eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit nach Abschluss der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase erreichen **Sekundäre Zielkriterien:** • Responder-Rate nach 4 Wochen der doppelblinden-Phase • Anfallshäufigkeit nach Anfallsart • Anzahl der anfallsfreien Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	**Sicherheitsvariablen:** • Körperliche und neurologische Untersuchungen • Hämatologische und blutchemische Parameter • Urinuntersuchungen • Blutspiegel der Antiepileptika • Unerwünschte Nebenwirkungen wurden von den Prüfärzten als leicht, mittelschwer oder schwer eingestuft. Ein kausaler Zusammenhang wurde von den Prüfärzten als höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder kein Zusammenhang eingeschätzt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zufallsprozedur (RANUNI-Funktion der SAS-Software)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Die Randomisierung erfolgte in Dreierblöcken. Die Zugehörigkeit zur jeweiligen Behandlungsgruppe erfolgte per Prüfarzt. In jedem Block wurde durch eine Zufallsprozedur (generiert mit der RANUNI-Funktion der SAS-Software) die Permutation der drei Behandlungsnummern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	durchgeführt. Den Patienten in jedem Studienzentrum wurden Behandlungsnummern entsprechend der Nummer des Landes/des Hauptuntersuchungsleiters und der chronologischen Reihenfolge ihres Eintritts in die Studie. Levetiracetam zugewiesen. Levetiracetam wurde als weiße 500 mg-Tabletten und Placebo wurde ebenfalls Placebo als Tabletten, gleich in Aussehen und Geschmack, verabreicht. Sowohl Levetiracetam als auch Placebo wurden von UCB S.A. Pharma geliefert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Intention-to-treat Population umfasste alle randomisierten Pateinten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die inferentielle Intention-to-treat Population bestand aus der Menge der Patienten, die Daten für die relevanten Behandlungszeiträume liefern. Alle Behandlungsvergleiche wurden mit zweiseitigen Tests auf dem 0,005 Signifikanzniveau durchgeführt. **Primäre Zielkriterien:** Die primäre Responder-Rate wurde mit Hilfe der logistischen Regression durchgeführt. Es wurden Odds-Ratios für das Erreichen einer 50%igen Anfallsreduktion berechnet und es wurde ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. **Sekundäre Zielkriterien:** Die Reduktion der wöchentlichen Anfallshäufigkeit pro Anfallstyp (I und II) wurde mit dem Wilcoxon-Rangsummentest berechnet. **Sicherheitsvariablen:** Die unerwünschten Ereignisse wurden tabellarisch nach Körpersystemen (COSTAR-Begriff), Schweregrad und Beziehung zu dem Studienmedikament gegliedert. Die Anzahl der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat wurde mittels logistischer Regression verglichen. Die Baseline- und Studienergebnisse von Labortests, Vitalwerten und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mittleren Antikonvulsivum-Plasmaspiegel wurden zwischen den Behandlungsgruppen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe 1: Levetiracetam 2000 mg/Tag a)42 b)42 c)42 Gruppe 2: Levetiracetam 4000 mg/Tag a)38 b)38 c)38 Gruppe 3: Placebo a)39 b)39 c)39
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Levetiracetam 2000 mg/Tag:** • unerwünschte Ereignisse (3) • Protokollverstoß (6) **Placebo-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (1) • Protokollverstoß (6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im September 1993 gestartet und der letzte Studienbesuch fand im März 1997 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



[a] Patients evaluated for primary assessment of safety.

Abbildung 4-80 (Anhang): Patientenfluss in Studie Betts et al. 2000

Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N132

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei verschiedenen Dosierungen von Levetiracetam (500 mg und 1500 mg) als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten mit refraktären partiellen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierungs-Phase, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase war in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • 16-70 Jahre • unkontrollierten partiellen Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung seit mindestens 2 Jahren. • Mindestens 12 partielle Anfälle innerhalb von 12 Wochen vor der Studienauswahl • Mindestens 2 partielle Anfälle pro 4 Wochen während der Baseline-Phase • Patient muss mindestens 2 Antikonvulsivum erhalten, entweder gleichzeitig aufeinander folgend. • Frauen durften nicht im gebärfähigen Alter sein oder 2 gleichzeitige Verhütungsmethoden anwenden und einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit anderen medizinischen Diagnosen oder chronischen progredienten neurologischen Erkrankungen • Patienten, die innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn an einer anderen Arzneimittelstudie teilgenommen haben • Drogen- oder Alkoholmissbrauch • Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von 39 Prüfärzten an 41 Studienorten durchgeführt.
5	Interventionen	<u>Gruppe 1</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Levetiracetam 1000 mg/Tag Gruppe 2 Levetiracetam 3000 mg/Tag Gruppe 3 Placebo Die Studie bestand aus drei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 12 Wochen Die Patienten stabilisieren sich auf ein bis zwei geeignete Antiepileptika bei üblichen Plasmakonzentrationen. Dabei wurden diese evaluiert, um festzustellen, ob sie alle Randomisierungskriterien erfüllen. Am Ende wurden die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen randomisiert auf die oben genannten drei Gruppen. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 18 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von drei Behandlungsgruppen: • Placebo • Levetiracetam 1000 mg/Tag • Levetiracetam 3000 mg/Tag Die doppelblinde-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine 4-wöchigeTitrations-Phase und eine 14-wöchige Erhaltungs-Phase. Dosierung in der 4-wöchigen Titrations-Phase: Gruppe 1 und 2 • Levetiracetam 333 mg/Tag für 2 Wochen • Levetiracetam 666 mg/Tag für 2 Wochen In der 4-wöchigen-Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in 2-wöchentlich ansteigender Dosierung auf die bei der Randomisierung zugewiesene Dosis. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen. Dosierung in der 14-wöchigen Erhaltungs-Phase: Gruppe 1 • Levetiracetam 1000 mg/Tag für 1 Tag Gruppe 2 • Levetiracetam 1000 mg/Tag am 1.Tag • Levetiracetam 2000 mg/Tag am 2.Tag • Levetiracetam 3000 mg/Tag am 3.Tag Die beim letzten Schritt der Titrationsphase erreichte Dosis wurde während der gesamten 14-wöchigen Behandlungszeitraum beibehalten. Die Patienten nahmen während der gesamten Studie weiterhin begleitende Antiepileptika in der gleichen Dosierung ein. Substitutionen der begleitenden Antiepileptika war nicht erlaubt. Wenn ein klinisches klinisches unerwünschtes Ereignis mit einem Anstieg der Antikonvulsivum-Blutspiegels in Verbindung gebracht wurde, war es dem erlaubt Prüfarzt die Dosierung dieses Medikaments zu ändern.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere Medikamente, die auf das ZNS Einfluss nehmen, sollten vermieden werden. **Nachbeobachtungs-Phase:** Dauer: 8 Wochen Absetzphase der Studienmedikation Levetiracetam in einer maximalen Rate von 500 mg/ Woche Zusätzlich haben die Patienten die Möglichkeit statt an der Absetzphase teilzunehmen an einer offenen einjährigen Folgestudie teilzunehmen. Einnahme der Studienmedikation: Die Medikation wird in zwei geteilten Dosen vor den Mahlzeiten gegeben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Die mittlere Anzahl der partiellen Anfälle pro Woche berechnet über den gesamten 14-wöchigen Auswertungszeitraum. **Sekundäre Zielkriterien:** • Die mediane prozentuale Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert • Responder-Rate (Anzahl der Patienten mit einer mind. 50%igen Reduktion der partiellen Anfallshäufigkeit) • Anzahl der anfallsfreien Patienten. Die Patienten wurden angewiesen, täglich eine Karteikarte auszufüllen, die das Datum, die Anzahl, die Dauer und eine Beschreibung der Anfälle während jeder Periode aufzeigt. Die Anfallshäufigkeit wurde anhand der täglichen Karteikarte bei jedem Studienbesuch aufgezeichnet. **Sicherheitsvariablen:** • Demographische Informationen • Vollständige medizinische Epilepsie-Anamnese • Anfallshäufigkeiten nach Anfallstyp in den letzten 3 Monaten • Vorherige Antikonvulsiva Behandlung • Stabilität des aktuellen Antikonvulsiva-Regime der letzten dokumentierten 4 Wochen • Neurologische und körperliche Untersuchungen • Vitalparameter und Körpergewicht • Laboruntersuchungen (Blutchemie, Hämatologie, Urinuntersuchung und ggf. Schwangerschaftstest) • Antikonvulsiva-Blutspiegel • Elektrokardiogramm (EKG) (falls in den letzten 3 Monaten nicht durchgeführt) • Schädel-CT oder -MRT (falls in den letzten 6 Monaten nicht durchgeführt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II-Studien wurde eine minimale Verbesserung der Anfallsreduktion von 24 % im Vergleich zur Baseline-Phase gezeigt. Dementsprechend wurde diese Studie dahingehend konzipiert, dass ein Unterschied in der logtransformierten partiellen Anfallshäufigkeit zwischen den Behandlungsgruppen von mindestens 0,27 (entspricht einer 24%igen Reduktion der untransformierten Anfallshäufigkeit im Vergleich zu Placebo) erreicht wird. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 20% wurden ca. 300 randomisierte Patienten benötigt, um ein 240 vollständig auswertbare Patienten (80 pro Behandlungsgruppe) zu erreiche und um diesen Unterschied mit 80% Power und einem Typ-1-Fehler von 5% nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung Die Randomisierung erfolgte in Blöcken nach Studienort.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jeder Patient wurde eine eindeutige Behandlungsnummer zugewiesen, die der der verblindet randomisierten Behandlung entsprach, und jeder Prüfarzt erhielt die Behandlungsnummern in chronologischer Reihenfolge des Studieneintritts. Die Studienmedikation wurde bereitgestellt als identische weiße, filmbeschichtete, gekerbte Tabletten, die entweder 166,5 mg Levetiracetam (Chargennummern 75 und 76), 500 mg Levetiracetam (Chargennummern 70, 72, 74 und 78), oder Placebo (Chargennummern 73P und 77P). Levetiracetam Tabletten und das entsprechende Placebo wurden geliefert von UCB S.A. Pharma Sector (Braine-l'Alleud, Belgien).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Von 385 eingeschlossenen Patienten, wurden 91 Patienten als untauglich eingestuft und nicht randomisiert. Die häufigsten Gründe für die Nicht-Randomisierung waren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• die Nichterfüllung der Auswahlkriterien (33 Patienten), • Rücknahme der Einwilligung (19), • unerwünschte Ereignisse, die nicht in Verbindung mit der Studie standen (14) • Verletzung des Protokolls (12).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Da ein Brief mit dem Studiencode verloren gegangen ist, wurde die Verblindung nach Studienende am 28.06.1996 aufgehoben. Die Verblindung ist nicht gefährdet, da diese erst nachdem alle Dokumente geprüft und die Daten eingetragen wurden, aufgehoben wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert, wobei die Anfallshäufigkeit zum Zeitpunkt der Basline die Kovariate war. Zusätzlich wurde eine ANCOVA mit wiederholten Messungen unter Verwendung der Messwerte von jedem Besuch während des Behandlungszeitraums durchgeführt. **Sekundäre Zielkriterien:** Die sekundäre Wirksamkeitsvariable basiert auf der Reduktion der Anfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert. Die Responderrate wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells analysiert. **Sicherheitsvariablen:** Unerwünschte Ereignisse wurden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells und der Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert. Laborwerte, Vitalparameter und Antikonvulsivum -Talspiegel wurden mit Krsukal-Wallis-Test auf die Differenz zum Ausgangswert verglichen. Es wurden zweiseitige Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde die Hochberg-Erweiterung der Bonferroni-Prozedur verwendet für Mehrfachvergleiche.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe 1: Levetiracetam 1000 mg/Tag a)98 b)94 c)98 Gruppe 2: Levetiracetam 3000 mg/Tag a)101 b)98 c)101 Gruppe 3: Placebo a)95 b)93 c)95
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Levetiracetam 1000 mg/Tag-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (6) • Rücktritt (2) • Sonstige (1) • Verloren im Follow-up (3) **Levetiracetam 3000 mg/Tag-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (57) • Rücktritt (1) **Placebo-Gruppe:** • unerwünschte Ereignisse (5) • Rücktritt (1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 01.September 1994 aufgenommen und der letzte Patient am 07.März 1996.
14b	Informationen, warum	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

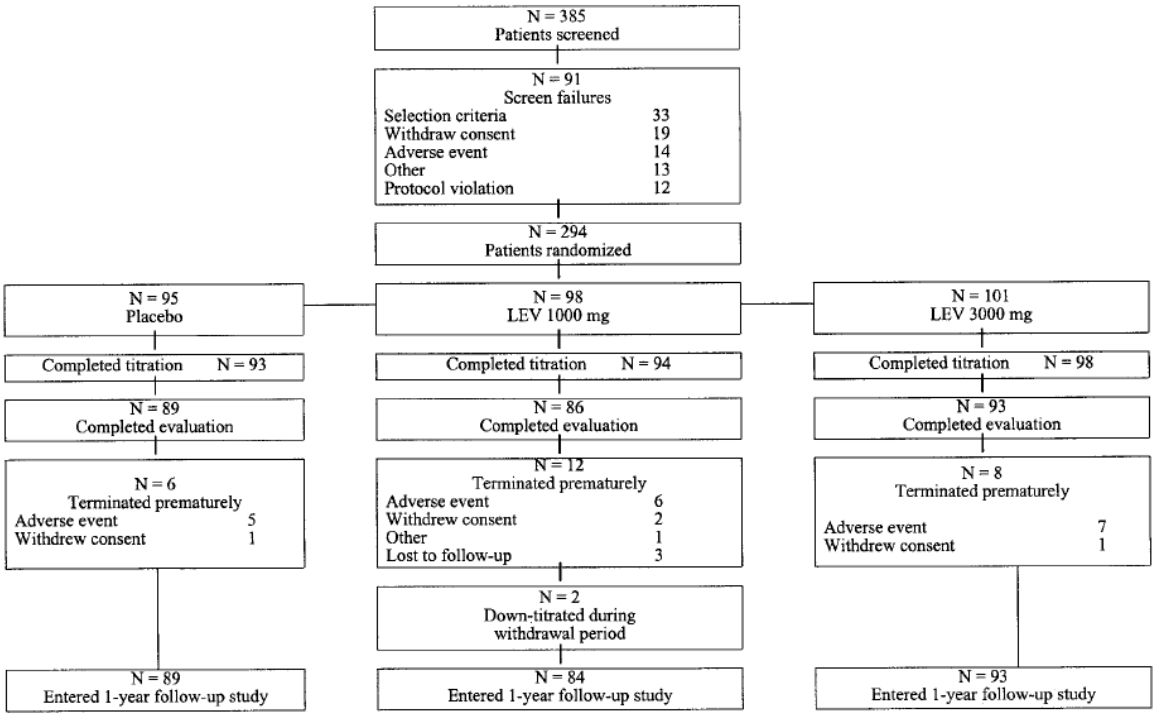


Abbildung 4-81 (Anhang): Patientenfluss in Studie N132

Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Xiao et al. 2009

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von Levetiracetam (3000 mg/Tag) als Zusatztherapie bei chinesischen Patienten mit refraktären partiellen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit zwei Phasen: Prärandomisierungs-Phase und Doppelblinde-Phase. Die Patienten wurden vom Epilepsiezentrum im First Affiliated Hospital der Chongqing Medical University über einen Zeitraum von von 4 Monaten aufgenommen. Die Patienten wurden angewiesen, alle Anfälle während der Studie in einem Tagebuch festzuhalten. Die Anfallshäufigkeit Daten aus dem Tagebuch wurden auf einen 7-Tage-Zeitraum normiert. Die Doppelblind-Phase war in eine Titrations-Phase, eine Erhaltungs-Phase und eine Ausdosierungs-Phase unterteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten zwischen 16 und 70 Jahre • eine eindeutige Anamnese von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung • Patienten, die auf die derzeitige antiepileptische Therapie refraktär waren und mindestens 4 Anfälle pro Monat (gemittelt über die vorangegangenen 2 Monate) trotz Therapie mit anderen Antikonvulsiva hatten. • Die Patienten sollten mindestens 1, aber nicht mehr als 2 der folgenden Antikonvulsiva erhalten haben: Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon, Valproat, Topiramat, Gabapentin, Clonazepam oder Lamotrigin für mindestens 10 Wochen. • Alle Patienten müssen in guter körperlicher Verfassung sein • Alle Patienten müssen in der Lage sein ihre Anfälle zu zählen. • Weibliche Patienten, die für die Teilnahme an der Studie in Frage kamen, sollten sich einer Menopause oder einer chirurgischen Sterilisation unterzogen worden sein, oder eine anerkannte Methode der Geburtenkontrolle. • Falls eine vorherige Epilepsie-Operation durchgeführt worden ist darf keine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit während der postoperativen Nachuntersuchung (>5 Monate) zu erkennen sein.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bekannte Ausschlusskriterien • frühere Exposition gegenüber Levetiracetam • eine Vorgeschichte oder Hinweise auf eine progressive Enzephalopathie oder eine progressive strukturelle Läsion im zentralen Nervensystem • fortschreitende degenerative neurologische Erkrankung • schwere psychiatrische Störung oder mentale Retardierung innerhalb der letzten 5 Jahre • Pseudoanfälle innerhalb des letzten Jahres • nicht zählbare Krampfanfälle oder ein Status epilepticus innerhalb der letzten 5 Jahre • klinisch signifikante kardiale, hämatologische, hepatische oder Nierenerkrankung, oder ein Zustand, der die Absorption, Verteilung oder Ausscheidung von Medikamenten beeinträchtigen könnten. • Patienten mit absolutem Serumkreatinin >177 mol/l oder Neutrophilenzahlen Anzahl < 2.800/mm^3 oder Thrombozytenzahl < 100.000/mm^3
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Patienten wurden vom Epilepsiezentrum im First Affiliated Hospital der Chongqing Medical University über einen Zeitraum von von 4 Monaten aufgenommen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 Interventions-Arm Levetiracetam 3000 mg/Tag Gruppe 2 Placebo Die Studie bestand aus zwei Hauptphasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 8 Wochen In der Baseline-Phase nahmen die Patienten ihre gewohnten Antikonvulsiva ein. Am Ende der Phase wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder mit Levetiracetam oder Placebo zusätzlich zu ihrer gewohnten Dosis Antikonvulsiva behandelt. **Doppelblinde-Phase:** Dauer: 16 Wochen Die Doppelblinde-Phase teilte sich in drei Phasen, eine 4-wöchigeTitrations-Phase, eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase und eine 4-wöchigen Ausdosierungs-Phase. Dosierung in der 4-wöchigen Titrations-Phase: Die Patienten der Behandlungsgruppe 1 wurden hochtritiert. Alle Patienten erhielten Levetiracetam 1000 mg/Tag (500 mg Tablette 2x täglich). Die Dosis wurde nach 2 Wochen auf 2000 mg/Tag (1000 mg Tablette 2x täglich) erhöht. Nach 3 Wochen wurde die Dosis auf 3000 mg/Tag erhöht. Dosierung in der 12-wöchigen Erhaltungs-Phase: Die beim letzten Schritt der Titrationsphase erreichte Dosis wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		während der gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum beibehalten. Alternativ bestand die Möglichkeit die Dosis zu erhöhen, wenn die Verträglichkeit dies rechtfertigt. <u>Dosierung in der 4-wöchigen Ausdosierungs-Phase:</u> Nach der 16-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patienten entweder an einer offenen Verlängerungsstudie oder an einer 4-wöchigen Ausdosierungs-Phase teilnehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die Anzahl und Art der Anfälle wurden vom Patienten oder einem nahen Angehörigen in einem Anfallstagebuch festgehalten, das bei jedem Besuch überprüft wurde. Die Ergebnisse der LEV-Gruppe wurden mit denen der der Placebo-Gruppe verglichen. **Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsvariable war die logarithmisch transformierte wöchentliche Häufigkeit von partiellen Anfällen während der 16-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase. Zur Einhaltung der Annahmen der parametrischen Analyse der Kovarianz (ANCOVA) zu erfüllen, wurde die logarithmische Transformation gewählt, um die Verteilung der wöchentlichen Anfallshäufigkeit zu normalisieren. **Sekundäre Zielkriterien:** • absolute und prozentuale Reduktion der wöchentlichen Häufigkeit partieller Anfälle gegenüber dem Ausgangswert • 50%ige Responder-Rate (d.h. Prozentsatz der Patienten mit einem 50%igen Rückgang der wöchentlichen Häufigkeit partieller Anfälle gegenüber dem Ausgangswert • Prozentuale Veränderung der wöchentlichen Häufigkeit von partiellen Anfällen gegenüber dem Ausgangswert unterteilt in sechs Kategorien (Erhöhung um >25%; Erhöhung um 25% bis zu <25% Abnahme; 25% Abnahme bis < 50% Abnahme; 50% Abnahme bis < 75% Abnahme; 75% Abnahme bis < 100% Abnahme; 100% Abnahme) • Anzahl und Prozentsatz der anfallsfreien Patienten • Anzahl der anfallsfreien Tage pro 4 Wochen. **Sicherheitsvariablen:** • Sicherheit und Verträglichkeit wurden in erster Linie anhand des Auftretens von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (AEs) gemessen. • Detaillierte Aufzeichnungen zu den unerwünschten Ereignissen • Sicherheitsanalysen wurden auch die Ergebnisse von klinischen Labortests, Elektrokardiogramm (EKG)-Ergebnisse, körperliche und neurologische Untersuchungen • Vitalparameter und Gewicht • Laboruntersuchungen wurden an Blut- und Urinproben durchgeführt. • Klinische Labortests und EKGs sowie in den Wochen 4, 16 (Ende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der doppelblinden Behandlungsphase) und 20 (Ende der Doppelblind-Behandlungsphase) und 20 (Ende des Medikamentenentzugs) durchgeführt. • Neurologische und körperliche Untersuchungen, einschließlich der Vitalzeichen und Gewicht, wurden bei jedem klinischen Besuch durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Vor Beendigung der Studie konnten sich die Patienten zurückziehen, wenn sie Einwilligung zurückziehen oder wenn der Prüfer den Abbruch als das Beste für den Patienten ansah. Die Gründe für einen Abbruch waren unter anderem eine gefährliche Verschlimmerung von Krampfanfällen, schwerwiegende AEs, Schwangerschaft oder erhebliche Verstöße gegen den Prüfplan. Der Grund für den Abbruch wurde auf dem Fallberichtsformular des Patienten angegeben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde jedem Patienten, der sich für die Doppelblind-Behandlung qualifiziert hat, eine Randomisierungsnummer zugewiesen und erhielt entsprechend Levetiracetam oder Placebo. Die Randomisierung-Codes wurden vom Sponsor der Studie generiert. Die zufällige Zuordnung der Patienten zu ihren Behandlungsgruppen wurde durch die Verwendung von nummerierten Behältern verdeckt, und die Prüfer waren für die Behandlungszuweisung für jeden Patienten zuständig. Levetiracetam und Placebo wurden als Tabletten geliefert, die identisch aussahen und in individuell etikettierten Flaschen verpackt waren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre und sekundäre Wirksamkeitsvariablen wurden für zwei Populationen untersucht: die Intent-to-treat (ITT)-Population und die Per-Protocol (PP)-Population. Die Ausgangscharakteristika wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik zu kontinuierlichen Variablen und Zahlen und Prozentsätze zu kategorischen Variablen. **Primäre Zielkriterien:** Zur Beurteilung der Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Placebo in Bezug auf die primäre Wirksamkeitsvariable wurde ein ANCOVA-Modell verwendet. Das ANCOVA-Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe als Faktor und die Anfallshäufigkeit bei Studienbeginn als Kovariate. Die Analyse wurde auf logarithmisch transformierte Anfallsdaten [ln(1 + x)] angewendet. Die Differenz zwischen den kleinsten quadratischen Mittelwerten der Behandlung (Lsmean) mit zweiseitigen 95% Konfidenzintervallen wurde ermittelt und als prozentuale Abnahme gegenüber Placebo dargestellt. **Sekundäre Zielkriterien:** Hinsichtlich der absoluten und prozentualen Abnahme der wöchentlichen Häufigkeit von partiellen Anfällen wurde der Wilcoxon Summentest verwendet. Die Analysen der 50%-Responder-Rate erfolgten mittels logistischer Regression. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde verwendet, um das Ansprechen auf die Behandlung in 6 Kategorien der Anfallsfrequenzveränderung und Anzahl/Prozentsatz der anfallsfreien Patienten zu gliedern. Der Wilcoxon Rangsummentest wurde verwendet um die Anzahl der anfallsfreien Tage pro 4 Wochen zwischen den beiden Gruppen zu berechnen.. **Sicherheitsvariablen:** Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die mindestens eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe 1: Levetiracetam 3000 mg/Tag a)28 b)28 c)28 Gruppe 2: Placebo a)28 b)27 c)28
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo-Gruppe:** • Widerruf der Zustimmung (1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

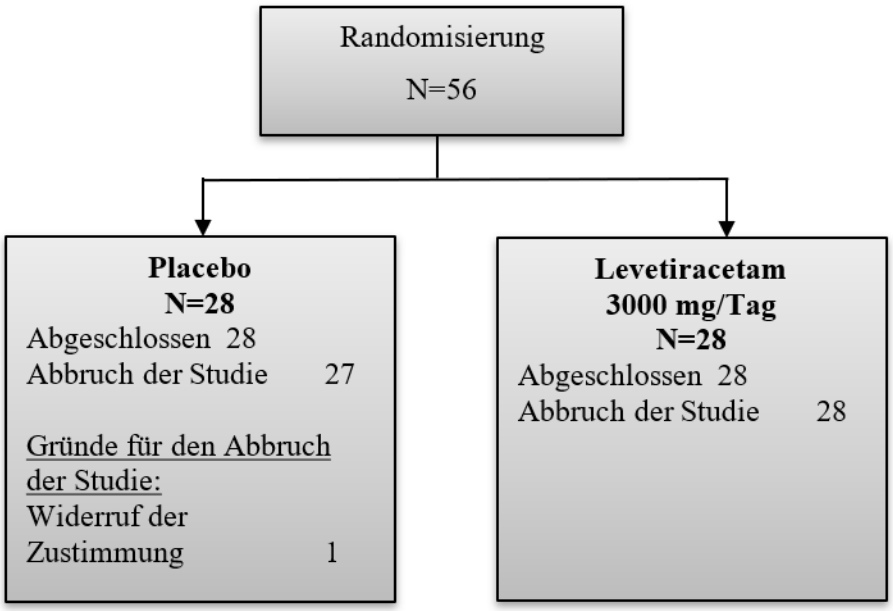


Abbildung 4-82 (Anhang): Patientenfluss in Studie Xaio et al. 2009

Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shorvon et al. 2000

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam als Add-on-Therapie bei Epilepsiepatienten mit refraktären partiellen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärken (500 mg oder 1000 mg 2x täglich) mit 2 Phasen: Prärandomisierungs-Phase und Doppelblind-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Prärandomisierungsphase wurde aufgrund von Protokolländerungen von 12 Wochen auf 8 Wochen verkürzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männer und Frauen mit refraktärer Epilepsie, die 16-65 Jahre alt waren • Patienten hatten bisher nur partielle Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung • Auftreten von Anfällen seit mindestens 2 Jahren trotz Behandlung mit einem oder zwei Antikonvulsiva • Stabile Dosis von maximal 2 Antikonvulsiva für mindestens 4 Wochen vor dem Auswahltermin und während der gesamten Studie • Mindestens 4 partielle Anfälle während eines jeden 4-Wochen-Intervalls in der 8-oder12-wöchigen Prärandomisierungsphase. • Gebärfähige Frauen konnten nur teilnehmen, wenn sie eine medizinische anerkannte Methode der Empfängnisverhütung anwenden oder chirurgisch sterilisiert waren <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Niereninsuffizienz • progrediente neurologische Störungen • schwerwiegende psychiatrische Störungen • klinischen signifikante Laboranomalien • aktueller oder kürzlich aufgetretener Substanzmissbrauch • Drogenmissbrauch • Fragwürdige Compliance mit der medikamentösen Behandlung • Begleiterkrankungen, die die Beurteilung der Wirksamkeit oder Verträglichkeit beeinträchtigen können • Klinische Auswertungen, die vor Studienbeginn bei allen Patienten durchgeführt wurden, umfassten ein Elektroenzephalogramm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(EEG), 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), und entweder eine kraniale Magnetresonanztomographie oder eine Computertomographie zum Ausschluss einer schweren oder fortschreitenden Erkrankung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 61 Standorten in Belgien, Frankreich, Deutschland, Luxemburg, der Schweiz und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Levetiracetam 1000 mg/Tag (in 500 mg Tabletten) <u>Gruppe 2</u> Levetiracetam 2000 mg/Tag (in 1000 mg Tabletten) <u>Gruppe 3</u> Placebo Die Studie bestand aus zwei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 8 Wochen **Doppelblinde-Phase:** Dauer: 16 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von drei Behandlungsgruppen: • Placebo • Levetiracetam 1000 mg/Tag • Levetiracetam 2000 mg/Tag Die Doppelblinde-Phase teilte sich in zwei Phasen auf, eine 4-wöchige Titrations-Phase und eine 12-wöchige Erhaltungs-Phase. <u>Dosierung in der 4-wöchigen Titrations-Phase:</u> Bei der Gruppe 2 wurde die Studienmedikation 2xtäglich in 500 mg-Schritten in zweiwöchigen Abständen hochtitriert. Die Gruppe 1 erhielt 2 Wochen Placebo-Tabletten, bevor die Behandlung mit der Studienmedikation begann. <u>Dosierung in der 12-wöchigen Nachbeobachtungs-Phase:</u> Die erreichte Dosisstärke wurde in der 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase fortgesetzt. Die Compliance wurde durch Medikamentenzählung bewertet. Die Antiepileptika-Konzentrationen wurde bei Studienbeginn und bei jeder 4-wöchentlichen Studienbesuch bestimmt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	**Primäre Zielkriterien:** Die mittlere Anzahl der partiellen Anfälle pro Woche während des Untersuchungszeitraums.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Zielkriterien:** • Anfallshäufigkeit nach Anfallstyp und -subtyp • Responderrate (Anteil der Patienten, die eine 50%ige Reduktion der partiellen Anfallshäufigkeit während des Untersuchungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert aufzeigen.) • Häufigkeit der anfallsfreien Patienten Die Wirksamkeitsdaten wurden mittels selbstberichteter Anfallstagebüchern erhoben, in denen die Patienten oder ihre Bezugspersonen Datum, Dauer und Beschreibung eines jeden Anfalls notierten. Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Anfälle vom Prüfarzt nach den ILAE-Kriterien klassifiziert. Die Gesamtzahl der Anfälle, die seit dem letzten Besuch aufgetreten sind, wurden als Anfallszahl für jeden Anfallstyp berichtet. **Sicherheitsvariablen:** • Körperliche und neurologische Untersuchungen • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse) • EEG- und EKG- Untersuchungen • Unerwünschte Ereignisse wurden von den Prüfärzten als leicht, mittelschwer oder schwer kategorisiert • Ein Kausalzusammenhang wurde von Prüfärzten als höchstwahrscheinlich, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich oder nicht wahrscheinlich eingestuft.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In früheren klinischen Studien hat die Behandlung mit Levetiracetam maximal die durchschnittliche Anzahl der Anfälle pro Woche um etwa 30% im Vergleich zum Ausgangswert oder Placebo reduziert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Stichprobengröße für diese Studie auf 234 auswertbare Patienten (78 Patienten pro Gruppe) berechnet, um eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von 2,24% zu erreichen. Gemessen wird die Reduktion an einer Differenz zwischen den log-transformierten Behandlungsmittelwerten von 0,27 (Zweistichproben-t-Test mit einer Power von 80%, a=0,05 und die Standardabweichung=0,60)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) b) c)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsvariable wurde mittels einer logarithmischen Transformation [y = ln (x + 1) mit x = wöchentliche Anfallshäufigkeit] ermittelt, da die Anfallshäufigkeit nicht einer Normalverteilung folgt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Behandlungsvergleiche wurden mit der transformierten partiellen Anfallshäufigkeit in der inferentiellen ITT-Population während des Auswertungszeitraums unter Verwendung der Methodik der Kovarianzanalyse durchgeführt. **Sekundäre Zielkriterien:** Die Anfallshäufigkeit wurden für jeden Anfallstyp (einfach, partiell, komplex und sekundär generalisiert) berechnet. Innerhalb jeden Anfallstyps oder Subtyps wurden die drei Behandlungsgruppen mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Die relative Reduktion der wöchentlichen partiellen Anfallshäufigkeit wurde zwischen der Basislinie und dem Auswertungszeitraum berechnet. Die Variable wurden als kontinuierliche Variable mit einem Kruskal-Wallis-Test und als binäres Ergebnis mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells berechnet. (Responder bei 50% und Responder bei 75%) Alle statistischen Analysen wurden mit zweiseitigen Signifikanztests mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Um sicherzustellen, dass die Fehlerrate vom Typ I insgesamt 5% beträgt, wurde das Signifikanzniveau auf 0,02 für jeden der drei geplanten paarweisen Vergleiche (LEV 1.000 mg/d oder 2.000 mg/d vs. Placebo und LEV 1.000 mg/d vs. 2.000 mg/d) festgesetzt. Das Ganze erfolgte in Übereinstimmung mit der Bonferroni-Anpassung für multiple Vergleiche. Kontinuierliche Variablen wurden mit der Kovarianzanalyse analysiert. Dabei dient die Messung zum Ausgangszeitpunkt als Kovariable. Die Daten wurden logarithmisch transformiert und die Normalität der Residuen wurde mit der Shapiro-Wilks-Statistik, mit Histogrammen, Boxplots und Normalwahrscheinlichkeitsdiagrammen überprüft. Paarweise Vergleiche zwischen den Behandlungsmittelwerten, bereinigt um die Mittelwerte der Baseline-Kovariablen und unter der Analyse der Kovarianz wurden mit dem Student's t-Test und einem 98%igen Konfidenzintervall durchgeführt. Rücktransformation der adjustierten Mittelwerte (Kleinste-Quadrate-Mittelwerte) im Vergleich zu Placebo wurde verwendet, um die prozentuale Reduktion gegenüber Placebo zu schätzen. Dichotome und kategoriale Variablen wurden unter Verwendung der logistischer Regressionstechniken analysiert. Die Kontraste wurden mit Hilfe des Odds Ratio und eines 98% Konfidenzintervalles dargestellt. Die Schätzung der Anzahl der zur Behandlung benötigten Patienten mit einem 95-98%-Konfidenzintervall wurde auf Basis des binären Hauptergebnisses der Responderrate bei 50% (1 1) getroffen. Wenn Werte oder Daten nicht verfügbar waren oder Daten für einen bestimmten Studienbesuch fehlten, wurde keine Substitution vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	Siehe Flussdiagramm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe 1: Levetiracetam 1000 mg/Tag a)106 b)94 c)95 Gruppe 2: Levetiracetam 2000 mg/Tag a)106 b)87 c)101 Gruppe 3: Placebo a)112 b)97 c)106 **Beschreibung der Analyse-Sets:** Die Intent-to-treat (ITT)-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, während die inferentielle ITT-Population alle Patienten der ITT-Population umfasste, für die Wirksamkeitsdaten während des Auswertungszeitraums verfügbar waren. Die Auswertungen zur Wirksamkeit wurden an der inferentiellen ITT-Population durchgeführt, die Bewertung der Sicherheit wurde an der ITT-Population durchgeführt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Levetiracetam 1000 mg/Tag-Gruppe:** • Unerwünschte Ereignisse (8) • Widerruf der Zustimmung (2) • Sonstiges (2) **Levetiracetam 2000 mg/Tag-Gruppe:** • Unerwünschte Ereignisse (15) • Widerruf der Zustimmung (3) • Sonstiges (1) **Placebo-Gruppe:** • Unerwünschte Ereignisse (6) • Widerruf der Zustimmung (5) • Sonstiges (4)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Der erste Patient wurde am 01.September 1994 aufgenommen und der letzte Patient am 07.März 1996.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

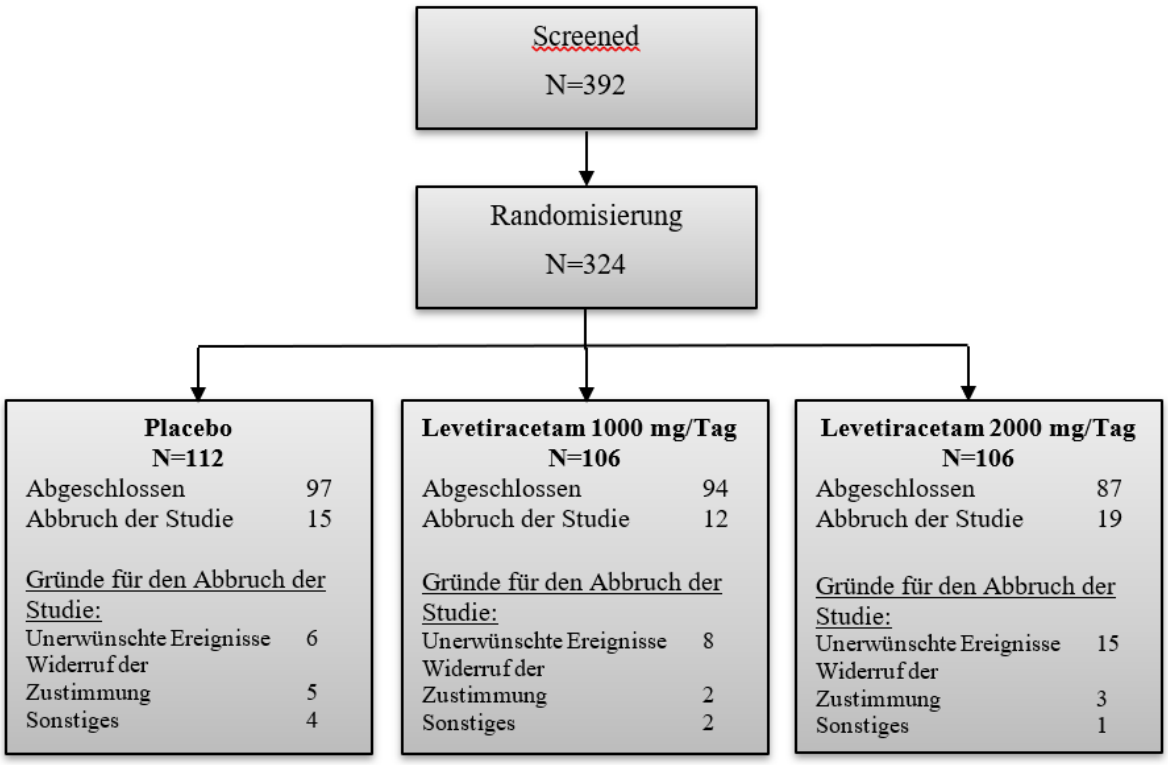


Abbildung 4-83 (Anhang): Patientenfluss in Studie Shorvon et al. 2000

Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ben-Menachem et al. 2000

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam als Monotherapie bei Epilepsiepatienten mit refraktären partiellen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen im Verhältnis (2:1). Die Studie lässt sich in 2 Phasen unterteilen: Prärandomisierungs-Phase und Doppelblinde-Phase.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männer und Frauen im Alter von 16- 70 Jahren • klinisch partielle Anfälle seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn • Auftreten von mindestens 2 komplexen partiellen Anfällen pro 4 Wochen Intervall bei Studienbeginn (trotz Behandlung mit einem Antikonvulsivum) • Die Dosis der Antikonvulsiva wurde von Studienbeginn bis zum Beginn der Monotherapie konstant beibehalten. • Krampfanfälle wurden nach der Klassifikation der International League Against Epilepsy's Commission on Classification und nach Terminologie-Kriterien kategorisiert. • Frauen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch anerkannte Form der Empfängnisverhütung vorweisen oder operativ sterilisiert sein. • Schriftliche Einverständniserklärung <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Vorliegen eines Status epilepticus oder eines Clusters charakterisierter Anfallsmuster in den vorangegangenen 5 Jahren und in der 12-wöchigen Baseline-Phase. • Vorliegen einer fortgeschrittenen zerebralen Erkrankung • zerebrovaskuläre Unfälle • schwere kardiovaskuläre Herz-Kreislauf-Erkrankungen • chronische Behandlung mit Digitalis, Glucosiden oder Cumarinen • signifikante Störung der Hämostase • insulinabhängiger Diabetes mellitus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• instabile Hyperthyreose • eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion • schlechte Compliance • Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre • Suizidalität oder eine andere psychiatrische Störung • Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Teilnahme an einer Levetiracetam-Studie • Verwendung von Barbituraten, Benzodiazepinen oder anderen Medikamenten, die das zentrale Nervensystem (ZNS) beeinflussen (z. B. Neuroleptika, Antidepressiva, Anxiolytika, Psychostimulanzien, Anticholinergika, Tranquilizer, Hypnotika oder narkoleptische Analgetika) • Andere Verbindungen mit intrinsischer ZNS-Aktivität waren nur erlaubt, wenn sie während der gesamten Studie in einer konstanten Dosierung verabreicht wurden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studienteilnehmer wurden in 47 Institutionen in ganz Europa rekrutiert, und die Studie wurde in Übereinstimmung mit den European Community Good Clinical Practice Guidelines durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Levetiracetam 3000 mg/Tag (in 1500 mg Tabletten) <u>Gruppe 2</u> Placebo Die Studie bestand aus zwei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 4 Wochen **Doppelblinde-Phase:** Dauer: 42 Wochen <u>Dosierung in der 4-wöchigen Titrations-Phase:</u> Während der ersten 4 Wochen wurde die Studienmedikation alle 2 Wochen von 500 mg zweimal täglich auf die Zieldosierung von 1500 mg zweimal täglich auftitriert. <u>Dosierung in der 12-wöchigen Add-on-Phase:</u> Die erreichte Dosisstärke wurde in der 12-wöchigen Add-on-Phase evaluiert. <u>2-wöchige Responderselection:</u> Es wurde ein Anfallsprofil für jeden Patienten erstellt. Das Profil enthält die Informationen aus der Baseline-Phase und der Add-on-Phase. Die Profile werden an eine bewertende Person weitergeleiten, die feststellt, welche Patienten die Aufnahmekriterien für die Monotherapie erfüllen. <u>12-wöchige Monotherapie-Phase:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nur die Patienten, die in der Add-on-Phase gut auf Levetiracetam ansprachen, kamen für die Teilnahme an der Monotherapie-Phase infrage. Die folgenden Kriterien mussten erfüllt sein (relativ zum Ausgangswert): • 50%ige Reduktion der einfachen partiellen oder komplexen partiellen Anfälle oder 35%ige Reduktion von einfachen partiellen Anfällen (Typ IA), vorausgesetzt, dass komplexe partielle Anfälle (Typ IB) um 50 % reduziert wurden und sekundär generalisierte Anfälle (Typ IC) nicht höher waren als zu Beginn der Behandlung • keine Verdoppelung der Anfallshäufigkeit des Typs Il3 oder IC • keine Typ-IC-Anfälle während der Add-on-Phase, wenn sie während der Baseline nicht vorhanden waren. Patienten, die nicht auf LEV oder Placebo ansprachen, erhielten die Möglichkeit, an einer offenen Studie mit Levetiracetam teilzunehmen (N129). <u>Dosierung in der ersten Hälfte der Monotherapie-Phase:</u> Dauer: 12 Wochen Die Dosierung des Standard- Antikonvulsivum wurde schrittweise reduziert. Die Dosierung der Studienmedikation blieb hingegen konstant bei 1500 mg zweimal täglich (3000 mg/Tag). <u>Dosierung in der zweiten Hälfte der Monotherapie-Phase:</u> Dauer: 12 Wochen In der zweiten Hälfte dieser Phase erhielten die Patienten bis zu 12 Wochen nur die Studienmedikation. Die Patienten wurden aus der Monotherapie ausgeschlossen, wenn sie eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen (relativ zum Ausgangswert): • Verdoppelung der monatlichen Anfallshäufigkeit vom Typ IB oder IC • Auftreten eines Status epilepticus • Auftreten von Typ IC Anfällen, wenn während der Baseline keine aufgetreten waren Die Studie wurde unter der Annahme konzipiert, dass nicht mehr als 10% der Patienten unter Placebo die Responder-Auswahlkriterien erfüllen würden (d. h. 9 von 86 Patienten). Wenn insgesamt neun Placebo-Responder erreicht wurden, wurde aus ethischen Gründen jeder nachfolgende Placebo-Responder für die Monotherapie-Phase auf Levetiracetam umgestellt, ohne die Verblindung zu unterbrechen. Diese Patienten wurden so ausgewertet, als ob sie noch Placebo einnehmen würden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	**Primäre Zielkriterien:** Prozentsatz der Patienten, die die Monotherapie abgeschlossen haben, bezogen auf die Anzahl der Patienten, die Studienmedikation erhalten haben. **Sekundäre Zielkriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anfallshäufigkeit, als Anzahl der partiellen Anfälle pro Woche • Responder-Rate (z. B. der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der partiellen Anfallshäufigkeit von 50% im Vergleich zum Ausgangswert) für die Add-on-Phase der Studie **Sicherheitsvariablen:** • Physikalische und neurologische Untersuchungen • Laboruntersuchungen • Regelmäßige Durchführung von EKG und EEG werden während der Baseline- und Behandlungsphase durchgeführt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung des Stichprobenumfangs basiert auf folgenden Annahmen: ein Typ-I-Fehler von 5% und ein Typ-II-Fehler von 20%. Bei einem Randomisierungsverhältnis von 2: 1 von Levetiracetam zu Placebo wurden mindestens 258 auswertbare Patienten benötigt, um einen 10%igen Unterschied im Prozentsatz der Patienten zu entdecken, die eine Monotherapie abschließen. Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 30 %, waren etwa 350 Patienten erforderlich, um in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen zu gelangen. Durchgeführt wurde die Analyse an der Intent-to-Treat (ITT)-Population, die alle Patienten umfasste die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation einnahmen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsbeurteilung, d.h., der Prozentsatz der Patienten, die die Monotherapie-Phase im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die mit der Studienmedikation randomisiert wurden, wurde mit dem exakten Fisher Test analysiert. **Sekundäre Zielkriterien:** Für die Add-on-Phase wurde die mediane prozentuale Reduktion mittels einer nichtparametrischen Analyse (Kruskal-Wallis) analysiert. Analysen der Responder-Rate und der Anzahl der anfallsfreien Patienten wurden mittels logistischer Regression bzw. dem exakten Fisher-Test durchgeführt. **Sicherheitsvariablen:** Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen während der Add-on-Phase wurde mittels logistischer Regression oder dem Cochran-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mantel-Haenszel-Test analysiert. Laborergebnisse wurden mit Hilfe von Verschiebetabellen und mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert verglichen. Außerdem wurden nicht-parametrische Tests (Kruskal-Wallis) verwendet, um Vergleiche zwischen den Gruppen herzustellen. Für die Monotherapie-Phase wurden Vergleiche zwischen den verschiedenen Phasen der Studie in der Levetiracetam-Behandlungsgruppe durchgeführt, wann immer dies angebracht war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe 1: Levetiracetam 3000 mg/Tag a)181 b)171 c)181 Gruppe 2: Placebo a)105 b)102 c)105
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studienteilnehmer wurden zwischen Juni 1995 und März 1997 rekrutiert.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

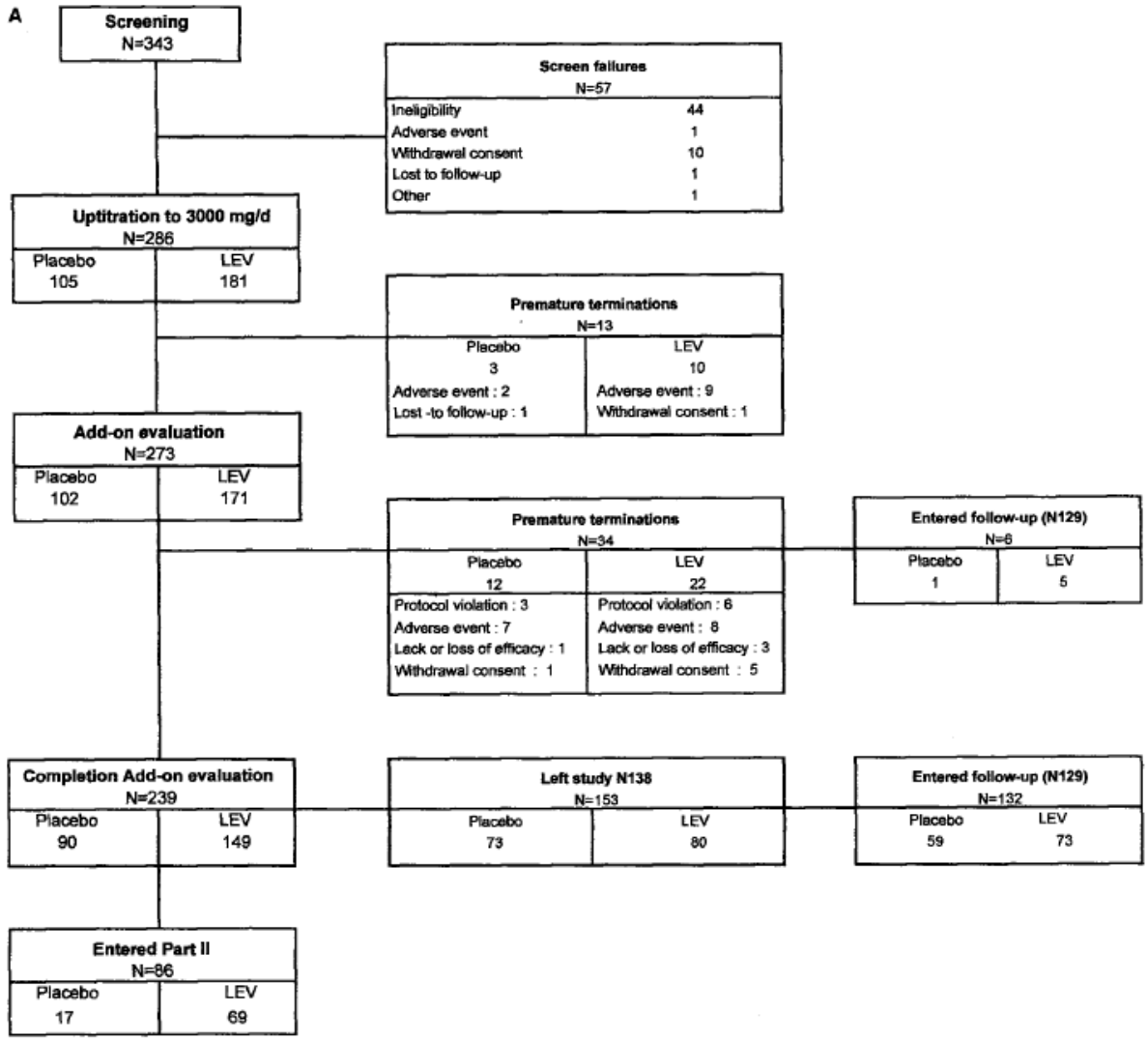


FIG. 2. Parts I and II. Patient disposition throughout the study.

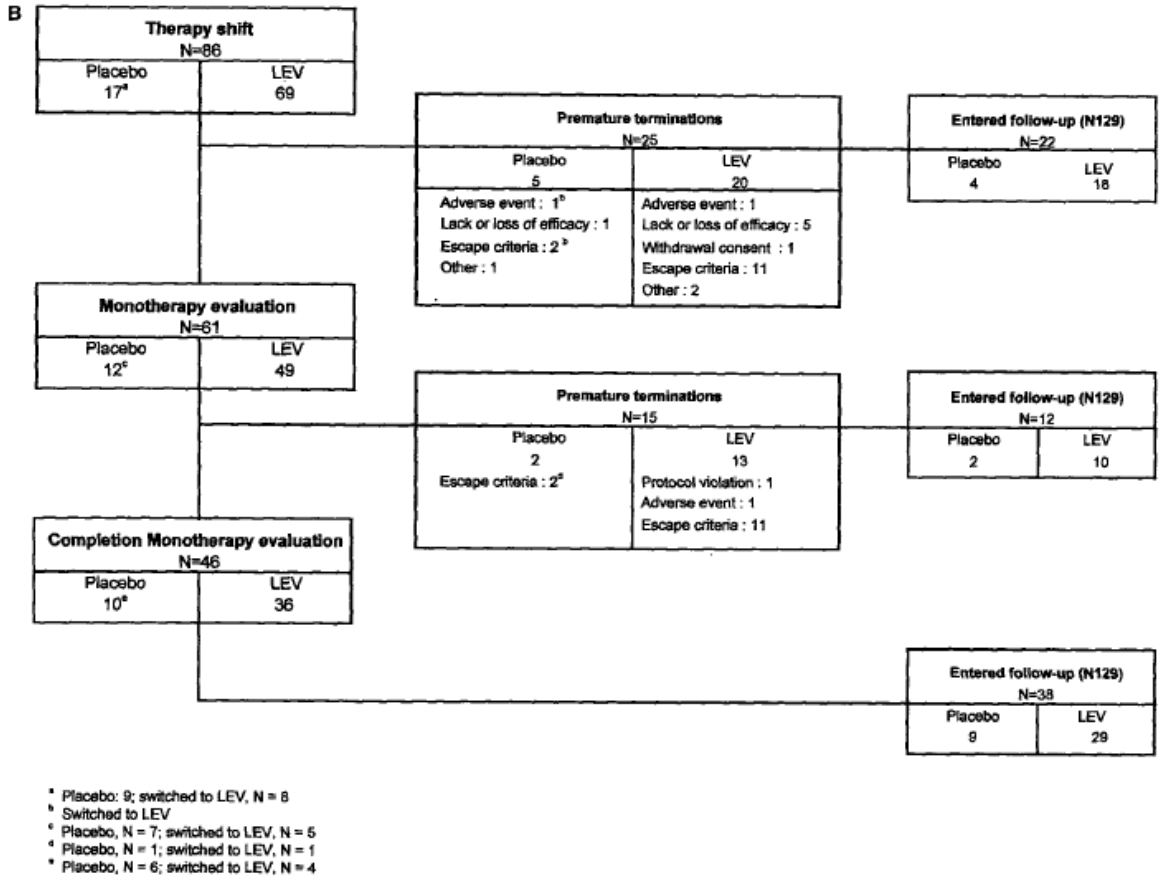


FIG. 2. Continued.

Abbildung 4-84 (Anhang): Patientenfluss in Studie Ben-Menachem et al. 2000

Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N01235

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von einmal täglich freigesetzten Levetiracetam (LEV XR) Tabletten (2 x 500 mg) als Add-on-Therapie bei Epilepsiepatienten mit partiellen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Placebogruppe. Randomisiert zu (1:1): einmal täglich Levetiracetam 1000 mg/Tag oder Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten mit 12-70 Jahren und mit rezidivierenden partiellen Anfällen trotz der Einnahme von einem und maximal 3 Antikonvulsiva. • Gewicht muss mindestens bei 50kg liegen • Bestätigte Diagnose von partiellen Anfällen (sekundär oder generalisiert) nach der Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening-Besuch und refraktär gegenüber einer Pharmakotherapie mit einem bis drei Antikonvulsiva. • Während der 8-wöchigen Baseline-Periode mussten die Patienten mindestens acht partielle Anfälle, mit oder ohne sekundärer Generalisierung und mindestens zwei partielle Anfälle in jedem 4-Wochen-Intervall der Baseline-Periode aufweisen. • Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden. • Die Patienten mussten eine stabile Dosis von mindestens einem und nicht mehr als drei Antikonvulsiva (außer Felbamat) für mindestens 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie vorweisen. • Alle Patienten (oder Eltern oder Erziehungsberechtigten) gaben eine unterschriebene Einverständniserklärung ab. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Auftreten von Status epilepticus. Anfallsclustern, Anfallshäufungen, Pseudoanfälle innerhalb der letzten 3 Monate vor dem Screening-Besuch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Neoplasien • Progressive zerebrale oder neurodegenerative Krankheiten • Klinische signifikante abnorme Laborwerte, die den Verlauf der Studie beeinflussen könnten • Allergien und Unverträglichkeiten gegen Pyrrolidin-Derivate und oder Hilfsstoff • Schwangere oder stillende Frauen • rezidivierende psychiatrische Störungen bzw. wiederkehrende psychiatrische Erkrankung • aktuelle Anwendung einer ketogenen Diät • Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Teilnahme an einer anderen klinischen oder pharmakologischen Studie während der letzten 30 Tage vor dem Screening-Besuch • Derzeitige Einnahme von Felbamat.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht bekannt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Levetiracetam 1000 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Placebo Die Studie bestand aus zwei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: 8 Wochen Die Studie begann mit einer 8-wöchigen Baseline-Periode, in der Patienten in 4-wöchigen Abständen untersucht wurden, um von täglichen Aufzeichnungskarten geeignete Patienten zu identifizieren, die die minimalen Anfallshäufigkeitskriterien erfüllten, die verlangten, dass die Patienten nicht weniger als acht partielle Anfälle hatten mit oder ohne sekundäre Generalisierung mit mindestens zwei partiellen Anfällen in jedem 4-Wochen-Intervall der Baseline-Periode. Am Ende der Baseline-Periode wurden die teilnehmenden Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (mit Hilfe eines interaktiven Sprachsteuerung) randomisiert. **Doppelblinde-Phase:** Dauer: 12 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen: • Levetiracetam 1000 mg/Tag in 500 mg Tabletten • Placebo 2 Tabletten täglich Es erfolgte keine Auftitrierungsphase. Die Studienmedikation wurde sofort in der Zieldosierung verabreicht. Nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase hatten die Patienten die Möglichkeit, die Behandlung mit Levetiracetam in der sofort freisetzenden Formulierung (Keppra) durch eine Verschreibung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fortzusetzen oder im Rahmen eines benannten Patientenprogramms. Ein letzter Besuch fand 2 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt für Patienten, die entweder vorzeitig aus der Studie ausschieden oder die 12-Wochen-Behandlung abgeschlossen haben und die Behandlung mit Levetiracetam in sofortiger Wirkstofffreisetzung nicht fortsetzen wollten. <u>Studienmedikation:</u> Die Levetiracetam 500 mg Tabletten und die Placebo-Tabletten waren identisch in Form, Größe, Geschmack und Farbe. Das gesamte Studienpersonal und die Teilnehmer waren bezüglich der Behandlungszuordnung verblindet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Die mittlere Anzahl der partiellen Anfälle pro Woche während des 12-wöchigen Untersuchungszeitraums. **Sekundäre Zielkriterien:** • Responder-Rate (Anteil der Patienten, die eine 50%ige Reduktion der partiellen Anfallshäufigkeit während des Untersuchungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert aufzeigen.) • absolute und prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit pro Woche gegenüber dem Ausgangswert. • Dokumentation der Anfallsfreiheit über den gesamten 12-wöchigen Behandlungszeitraum und Kategorisierung des Ansprechens. Randomisierte Patienten, die keine Postrandomisierungsdaten hatten, wurden als Non-Responder betrachtet. Die Reduktionen der partiellen Anfallshäufigkeit/Woche gegenüber dem Ausgangswert wurde in fünf Gruppen eingeteilt, basierend auf der prozentualen Veränderung (<-25%, -25% bis <25%, 25% bis <75%, 75% bis <100%, und 100%). Patienten, die nach der Randomisierung keine Anfallszahlen aufwiesen, sind als Non-Responder in die Kategorie <-25% für die kategoriale Auswertung aufgenommen worden. Eine Post-hoc-Analyse der 50%-Responder-Rate und die kategoriale Analyse des Ansprechens wurde unter Ausschluss dieser Patienten vorgenommen. Am Ende der Behandlung verwendete jeder Prüfarzt eine 7-stufige globale Bewertungsskala (GES), die von deutlicher Verbesserung bis zu deutlicher Verschlechterung bewertet (als Gesamtbeurteilung des klinischen Verlaufs während des Behandlungszeitraums). **Explorative Zielkriterien:** • Es wurde eine explorative Analyse zu den anfallsfreien Tagen pro Woche und zur globalen Bewertung der Krankheitsentwicklung an der ITT-Population durchgeführt. **Sicherheitsvariablen:** • Veränderungen der Laborwerte • Körperliche und neurologische Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vitalzeichen • EKG • Körpergewicht • Bewertung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis wurde definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, das während oder nach der ersten Einnahme des Studienmedikaments auftrat. Ein unerwünschtes Ereignis wurde als arzneimittelbezogen betrachtet, wenn der Zusammenhang mit dem Studienmedikament vom Prüfarzt als möglich, wahrscheinlich oder hochwahrscheinlich eingestuft wurde. Unerwünschte Arzneimittel Ereignisse mit fehlenden Beziehungen wurden als arzneimittelbezogen eingestuft. Das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führte, lebensbedrohlich war, einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderte oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung und/oder Invalidität führte, oder zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Berechnung der Stichprobengröße wurden Daten aus früheren Zulassungsstudien mit sofort freigesetztem Levetiracetam bei Erwachsenen (Ben-Menachem & Falter, 2000; Cereghino et al., 2000; Shorvon et al., 2000) und bei Kindern (Glauser et al., 2006) verwendet. Es wurde errechnet, dass eine Stichprobengröße von 65 Patienten in jeder Gruppe eine 90%ige Power zum Nachweis eines Unterschieds der log-transformierten Anfallshäufigkeit pro Woche von 0,27 benötigt. Dies entspricht einer Reduktion der wöchentlichen Anfallshäufigkeit um 24% gegenüber Placebo und der Annahme, dass der t-Test bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 erfolgte. Die beobachteten SDs in diesen Zulassungsstudien bei Erwachsenen lagen zwischen 0,38 und 0,43 und in der zulassungsrelevanten Studie und bei 53 Kindern im Alter von 12 Jahren und älter lag diese bei 0,51. Um die gemischte Population von Erwachsenen und Jugendlichen in der vorliegenden Studie zu berücksichtigen, wurde eine gemeinsame SD von 0,47 angenommen (Durchschnitt aus 0,51 und 0,43 - dem beobachteten Maximum aus den Erwachsenenstudien). Es wurde eine-Fehlerrate von 20% angenommen, was die Untersuchung von etwa 81 Patienten pro Gruppe erfordert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch die Anwendungen eines interaktiven Sprachdialogsystems.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Das gesamte Studienpersonal und die Teilnehmer waren bezüglich der Behandlungszuordnung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Primäre Wirksamkeitsanalyse war der Vergleich der Häufigkeit von partiell auftretenden Anfällen pro Woche über den Behandlungszeitraum zwischen den Behandlungsgruppen in der ITT-Population unter Verwendung einer Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modell. Das Modell wurde auf loge (x + 1) transformierte Anfallshäufigkeit angewandt, einschließlich der Behandlung als Faktor und loge-(x + 1)-transformierte Baseline Anfallshäufigkeit pro Woche als Kovariate. Der Unterschied in den Behandlungs-LS Means wurde mit einem zweiseitigen 95%-KI berechnet und als prozentuale Reduktion gegenüber Placebo ausgedrückt. Placebo: 100 - [1 - exp (LSMean (Levetiracetam) - LSMean (Placebo))]. Eine unterstützende Analyse wurde mit der PPP-Population durchgeführt. **Primäre und sekundäre Zielkriterien:** Deskriptive Statistiken wurden für alle Wirksamkeits- und und Sicherheitsvariablen verwendet. Beide primären und sekundären Endpunkte wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% berechnet. Die Anzahl der anfallsfreien Tage und GES-Daten wurden deskriptiv nach Behandlung zusammengefasst. Die Veränderung vom Ausgangswert und die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro Woche wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit dem Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Die Mediane Differenz zwischen den Behandlungsgruppen und die entsprechenden zweiseitigen 95% KI um den Median wurden nach der Hodges-Lehmann-Methode berechnet. Die 50%-Responder-Rate wurde zwischen den Behandlungsgruppen mittels logistischer Regression verglichen. Odds Ratios (LEV XR/Placebo) und deren zweiseitige 95% KI wurden ebenfalls berechnet. Der Mantel-Haenszel-Chisquare Test wurde verwendet, um die (geordneten) kategorisierten Veränderungen der wöchentlichen Anfallshäufigkeit zwischen den Behandlungen während des Behandlungszeitraums zu berechnen. **Sicherheitsvariablen:** Sicherheitsanalysen wurden bei allen Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	Gruppe 1: Levetiracetam 1000 mg/Tag a)79 b)71 c)79

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	 Gruppe 2: Placebo a)79 b)72 c)79 **Beschreibung der Analyse-Sets:** Die Intention-to-Treat (ITT)-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Population nach Protokoll (PPP) umfasste die ITT-Population ohne diejenigen, die eine Protokollabweichung aufwiesen, die sich auf primäre Wirksamkeitsanalyse auswirkte (ermittelt unter verblindeten Bedingungen).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Levetiracetam 1000 mg/Tag-Gruppe:** • Unerwünschte Ereignisse (5) • Verloren im Rahmen des Follow-up (1) • Widerruf der Zustimmung (1) **Placebo-Gruppe:** • Unerwünschte Ereignisse (5) • Verlust der Wirksamkeit (1) • Protokollverstoß (2) • Widerruf der Zustimmung (1) • Sonstiges (1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 21.August 2006 aufgenommen und der letzte Patient am 30 Mai 2007.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

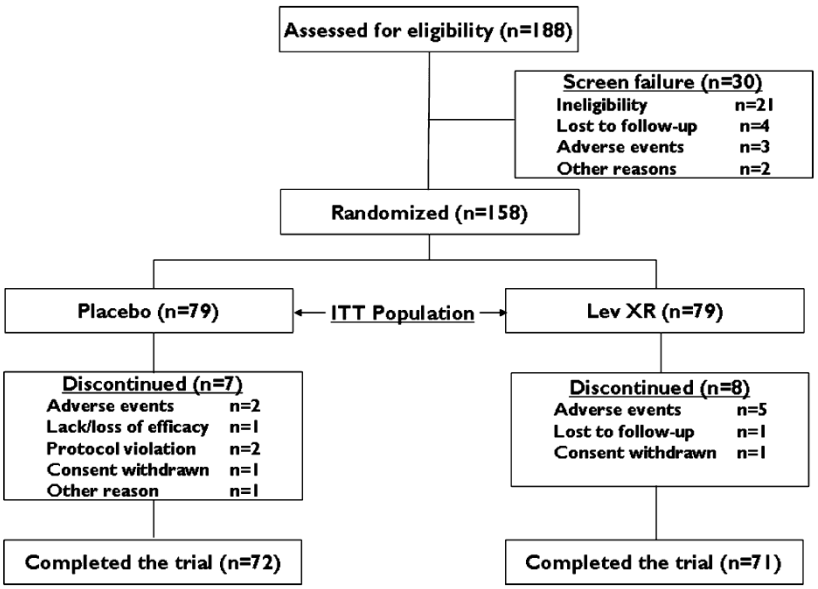


Figure 1.
Patient disposition. LEV XR, levetiracetam extended release 2 × 500 mg administered once daily.
Epilepsia © ILAE

Abbildung 4-85 (Anhang): Patientenfluss in Studie N01235

Tabelle 4-226 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Boon et al. 2000

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung des Dosis-Wirkungs-Verhältnisses, der Verträglichkeit und der Entzugseffekte von Levetiracetam (Keppra®) als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit partieller Epilepsie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Diese Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Baseline-Periode dauerte ursprünglich 12 Wochen, diese wurde durch eine Protokolländerung auf 8 Wochen verkürzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männliche und weibliche Patienten mit 16-65 Jahren • Patienten erfüllen die International League Against Epilepsy (ILAE)-Kriterien. Die Patienten hatten ausschließlich oder überwiegend partielle Anfälle innerhalb der letzten 2 Jahre, die nicht vollständig durch ein oder zwei Antikonvulsiva kontrollierbar waren. • stabile Dosis von Antikonvulsiva für mindestens 4 Wochen vor Studieneintritt sowie während der gesamten Baseline-Periode • Auftreten von mindestens vier partiellen Anfällen während jeder 4-Wochen-Periode der Baseline-Phase • Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden oder chirurgisch sterilisiert sein <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • chronisch progredienten neurologischen Krankheiten • Drogen- oder Alkoholmissbrauch • Beeinträchtigungen der Nieren- oder Leberfunktion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 61 Standorten in Europa durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1:</u> Interventions-Arm Placebo → Levetiracetam 1000 mg/Tag <u>Gruppe 2:</u> Interventions-Arm Placebo → Levetiracetam 2000 mg/Tag <u>Gruppe 3:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interventions-Arm Levetiracetam 1000 mg/Tag → Placebo Gruppe 4: Interventions-Arm Levetiracetam 1000 mg/Tag → Levetiracetam 2000 mg/Tag Gruppe 5: Interventions-Arm Levetiracetam 2000 mg/Tag → Placebo Gruppe 6: Interventions-Arm Levetiracetam 2000 mg/Tag → Levetiracetam 1000 mg/Tag Die Studie bestand aus sechs Phasen: **Baseline-Periode:** Dauer: 8 Wochen **Behandlungsperiode A** Titrationsphase A: Dauer: 4 Wochen Levetiracetam wurde schrittweise in 1000 mg-Schritten pro Tag verabreicht. Das Ganze erfolgte in einem 2 Wochenintervallen bis die randomisierte Dosis in den letzten 2 Wochen der 4-wöchigen Titrationsphase des Zeitraum A erreicht ist. Titrationsphase A: Dauer: 12 Wochen Nach Abschluss der Titrationsphase wurden die Patienten mit dieser zugewiesenen Dosis weiter behandelt. **Behandlungsperiode B** Titrationsphase B: Dauer: 4 Wochen Levetiracetam wurde schrittweise in 1000 mg-Schritten proTag verabreicht. Das Ganze erfolgte in einem 2 Wochenintervallen bis die randomisierte Dosis in den letzten 2 Wochen der 4-wöchigen Titrationsphase des Zeitraum B erreicht ist. Titrationsphase A: Dauer: 12 Wochen Nach Abschluss Titrationsphase wurden die Patienten mit dieser zugewiesenen Dosis weiter behandelt. **Absetzphase oder Fortsetzung in einer offenen Folgestudie** Am Ende beider Behandlungsphasen hatten die Patienten die Möglichkeiten eine 4-wöchige Absetzphase durchzuführen oder an einer weiteren Studie teilzunehmen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre	**Primäre Zielkriterien:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Mittlere Anzahl der partiellen Anfälle pro Woche (d.h. Anfallshäufigkeit), die sich während der Auswertungszeiträume A und B unter Verwendung des kleinsten quadratischen Mittels (LSM) zur Bestimmung der prozentualen Reduktion gegenüber Placebo ergab. Wirksamkeitsdaten wurden mit Hilfe von Selbstauskünften Anfallstagebüchern erhoben. Die Patienten oder ihre Betreuer notierten das Datum, die Dauer und die Beschreibung jeden Anfalls. Die Untersucher klassifizierten dann jeden Anfall gemäß den ILAE-Richtlinien und summierten summierten die Anzahl der Anfälle für jeden Anfallstyp. **Sekundäre Zielkriterien:** • Responderrate (Anteil der Patienten, die eine 50- und 75-% Reduktion der partiellen Anfallshäufigkeit während des Auswertungszeitraums im Vergleich zum Ausgangswert aufweisen) • Häufigkeit der anfallsfreien Patienten • absolute und prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zum Ausgangswert • Anfallshäufigkeit nach Anfallstyp **Sicherheitsvariablen:** • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blut und Serum, Chemie und Urinanalyse) • Körperliche Untersuchungen Der Prozentsatz der Patienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftrat, sowie die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die von jedem Patienten berichtet wurden, wurden zusammengefasst und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Diese Ereignisse wurden auch nach Behandlungssequenz, Studienzeitraum, Art und Schweregrad des unerwünschten Ereignisses sowie nach Zusammenhang mit der Studienbehandlung verglichen. Da die Sicherheit für die Behandlungszeiträume A und B getrennt ausgewertet wurden, wurden Patienten, die eine Behandlung während Periode A und Periode B bekamen zweimal gezählt. Labordaten und Messungen der Vitalparameter wurden durch Vergleiche zwischen Placebo und der aktiven Behandlungsgruppe, hinsichtlich des Prozentsatzes der Patienten mit Werten außerhalb des Normalbereichs und die mittlere Veränderung gegenüber den Ausgangswerten, verglichen. Auswertungen der körperlichen/ neurologischen Untersuchungen sowie EEG- und EKG-Tests wurden anhand des Prozentsatzes der Werte, die sich während der Behandlungszeit von normal zu abnormal verändern, verglichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang für das Block Cross-over-Design (Kombination aus drei AB/BA Cross-Over-Designs) basierte auf drei klinischen Phase-II mit Levetiracetam. In diesen Studien induzierte Levetiracetam eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		maximale Reduktion der Anfallshäufigkeit von etwa 30% im Vergleich zur Ausgangshäufigkeit oder Placebo-Behandlung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Stichprobengröße für diese Studie auf 234 auswertbare Patienten berechnet (78 Patienten pro zwei Behandlungen, zwei Perioden Cross-over), um eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von mindestens 24% zu zeigen. Gemessen wird dies an der Differenz zwischen den log-transformierten Behandlungsmittelwerten von 0,27 (zweiseitiger Test, Power 80%, Typ-I-Fehler=0,05, SD=0,60, und Korrelationskoeffizient=0,5). Um mögliche Dropouts zu berücksichtigen, ohne die erforderliche Anzahl von auswertbaren Patienten zu unterschreiten, betrug die Gesamtzahl der zu rekrutierenden Patienten 435.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Land
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zur Sicherstellung der Verblindung, erhielten alle Patienten eine Randomisierungsnummer und eine Zuordnung zu der Behandlung anhand computergestützter randomisierter permutierter Blöcke (Sechserblöcke), stratifiziert nach Land. Alle Patienten nahmen zweimal täglich zwei Tabletten (Patienten, die Placebo erhielten, nahmen zwei Placebo Tabletten, Patienten, die Levetiracetam 1000 mg/Tag nahmen eine Levetiracetam-Tablette und eine Placebo-Tablette ein und Patienten mit Levetiracetam 2000 mg/Tag nahmen zwei Levetiracetam-Tabletten und eine Placebo-Tablette ein. Placebotabletten waren in Aussehen, Geschmack und Geruch identisch mit den Levetiracetam-Tabletten. Alle Studienmedikamente (Levetiracetam und Placebo) wurden von UCB S.A. verpackt und geliefert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand der logtransformierten partiellen Anfallshäufigkeit während des Auswertungszeitraums mit der inferentiellen ITT-Population unter Verwendung der ANOVA-Methodik durchgeführt. Der Grund dafür ist, dass die Anfallshäufigkeit nicht einer Normalverteilung folgte, und deswegen wurde eine logarithmische Transformation [y=ln(x+1), wobei x=wöchentliche Anfallshäufigkeit] angewendet. **Sekundäre Zielkriterien:** Der Prozentsatz der Patienten, die mindestens eine 50% und 75% Reduktion der Anfallshäufigkeit der Auswertungsperiode im Vergleich zum Ausgangswert erreichten. Die Anzahl der Patienten, die während des gesamten Auswertungszeitraums anfallsfrei waren, wurden tabellarisch erfasst. Die Anfallshäufigkeit wurde auch für partiell für die Anfallssubtypen berechnet (einfach partiell, komplex partiell und sekundär generalisiert). Innerhalb jeden Anfallstyps oder Subtyps wurden die drei Behandlungsgruppen mittels ANOVA-Methode verglichen. Die relative Reduktion der wöchentlichen partiellen Anfallshäufigkeit wurde berechnet zwischen der Basislinie und dem Auswertungszeitraum. Die Variable wurde als binäres Ergebnis analysiert (Responder bei 50% und Responder bei 75%) unter Verwendung logistischen Regressionsmodellen. **Sicherheitsvariablen:** Deskriptive Statistiken der Sicherheitsbewertungen wurden für die ITT-Population durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Periode A und B** Gruppe 1: Placebo → Levetiracetam 1000 mg/Tag a)58 b) c) Gruppe 2: Placebo → Levetiracetam 2000 mg/Tag a)54 b) c) Gruppe 3: Levetiracetam 1000 mg/Tag → Placebo a)53 b) c) Gruppe 4: Levetiracetam 1000 mg/Tag → Levetiracetam 2000 mg/Tag a)53 b) c) Gruppe 5: Levetiracetam 2000 mg/Tag → Placebo a)54 b) c) Gruppe 6: Levetiracetam 2000 mg/Tag → Levetiracetam 1000 mg/Tag a)52 b) c) **Beschreibung der Analyse-Sets:** In dieser Studie wurden zwei Patientenpopulationen definiert: die Intent-to-treat (ITT)-Population und die inferentielle ITT-Population. Die ITT-Population bestand aus allen Patienten, die auf eine Studienbehandlung randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, während die inferentielle ITT-Population alle Patienten der ITT-Population umfasst, für die die Wirksamkeitsdaten für mindestens einen Studienbesuch der Auswertungsperiode A und B verfügbar waren. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Patienten zu berücksichtigen, die während des Auswertungszeitraums A ausgeschieden sind, und der primäre Ergebnisparameter wurde auch für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die ITT-Population analysiert. Die Bewertung der Sicherheit wurde an der ITT-Population durchgeführt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsphase A: (N=46)** • Unzulässigkeit (1) • Protokollverletzung (1) • Unerwünschte Ereignisse (29) • Rücknahme der Zustimmung (10) • Entscheidung von UBC Pharma (5) **Behandlungsphase B: (N=46)** • Protokollverletzung (6) • Unerwünschte Ereignisse (27) • Fehlende Wirksamkeit (6) • Rücknahme der Zustimmung (7)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen Oktober 1993 und Oktober 1995 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

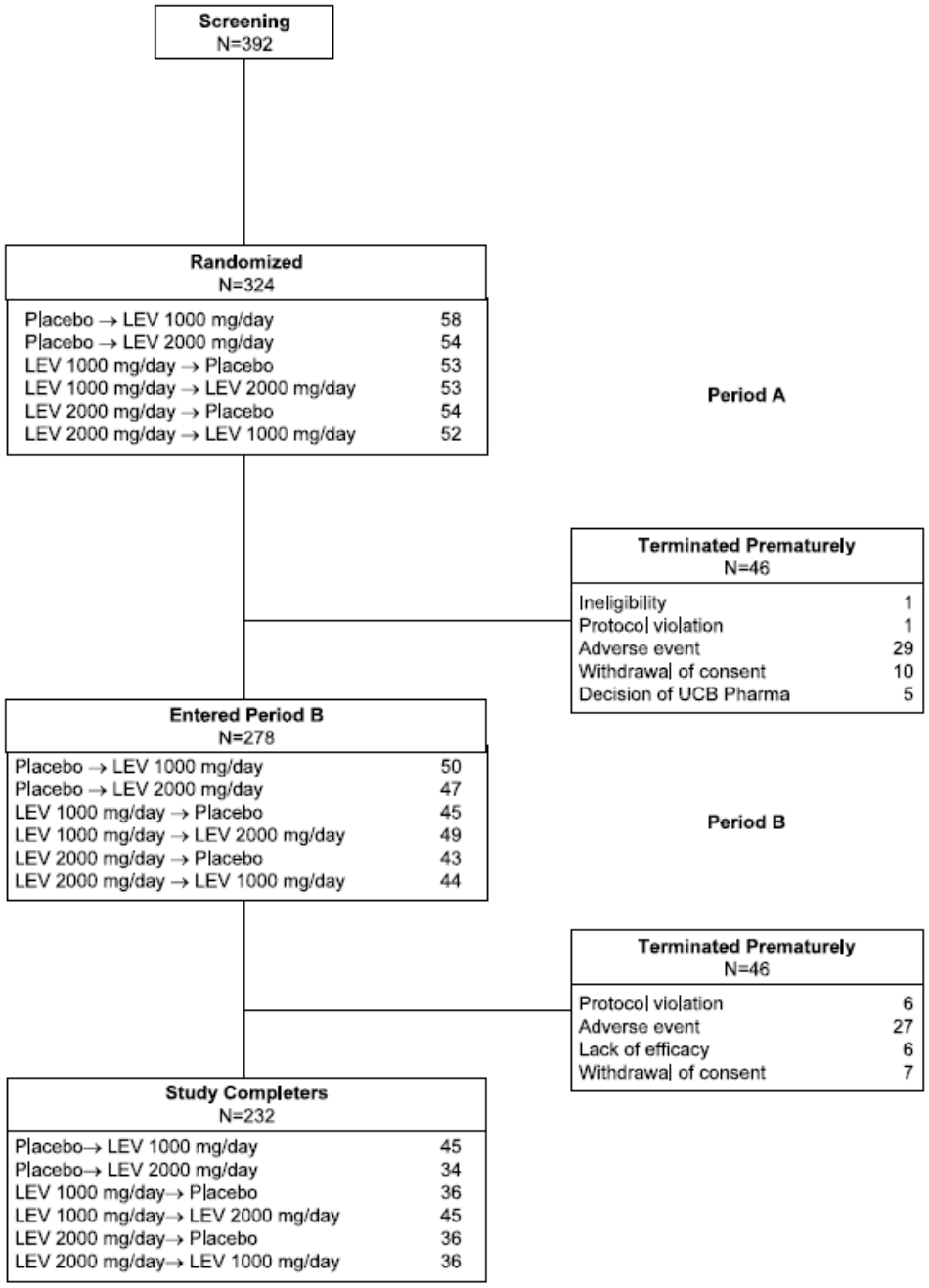


Fig. 1. Patient disposition; LEV = levetiracetam.

Abbildung 4-86 (Anhang): Patientenfluss in Studie Boon et al. 2000

Tabelle 4-227 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie N165

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 12 registrierten Anfällen/Monat und mindestens 2 partiellen Anfällen pro 4 Wochen) mit Levetiracetam 1000 mg/Tag oder Levetiracetam 300 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 32-wöchige Phase-II-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mit den Studienarmen Levetiracetam 1000 mg/Tag, Levetiracetam 3000 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) mit optionalem Übergang in eine offene Langzeitstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren • Patienten mit einfachen und/oder komplexen (mit oder ohne sekundäre Generalisation) Anfälle • Patienten, welche mindestens 12 Anfälle in der Baseline-Phase, davon mindestens 2 Anfälle pro 4 Woche, obwohl sie auf 1-3 Antikonvulsiva eingestellt waren, aufwiesen <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Nicht bekannt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	73 Studienorte
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 12-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 12 Anfälle/Monat aufweisen mussten, mit mindestens 2 Anfällen pro 4 Wochen, während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die 20 bzw. 22-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen (Levetiracetam 1000 mg/Tag, Levetiracetam 3000 mg/Tag und Placebo) randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase bestand aus einer 4-wöchigen Dosisfindungsphase, 12-wöchigen Erhaltungsphase und einer 4-wöchigen (bzw. 6-wöchigen, falls der Patient in die offene Langzeitstudie wechselte) Abtitrationsphase mit optionalem Übergang

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in eine offene Langzeitstudie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 12 registrierten Anfällen/Monat und mindestens 2 partiellen Anfällen pro 4 Wochen) mit Levetiracetam 1000 mg/Tag oder Levetiracetam 300 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie (mit Levetiracetam 1000 mg/Tag oder 3000 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der Anfallshäufigkeit der partiellen Typ 1 Anfälle/Woche in der Evaluationsphase • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Anteils der Patienten, die als „Responder“ (≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit von der Baseline- zur doppelblinden Phase) galten (Responder-Rate) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Laborwerte, Vitalparameter, EKG) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Blutplasmakonzentrationen von Levetiracetam und der begleitenden, antikonvulsiven Medikamente **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Nicht bekannt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	Analysen wurden an der FAS-Population durchgeführt, zu welcher alle randomisierten Probanden zählten, die mindestens eine Dosis einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	Studienmedikation erhalten hatten und alle exkludierte, die eine Fehlallokation erhielten **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Wirksamkeitsanalyse war der Vergleich der POS (Partial Onset Seizures) Anfallshäufigkeit/Woche über den Evaluationszeitraum zwischen den Behandlungsgruppen durch ein ANCOVA-Modell. Das Modell wurde auf Log (x+1) transformierte Anfallshäufigkeit angewendet, einschließlich der Behandlung als Faktor und Log (x+1) transformierte Baseline-Anfallshäufigkeit pro Woche als Kovariate. Der Unterschied wurde mit zweiseitigem, 95%igen Konfidenzintervall berechnet und als prozentuale Reduktion über Placebo (=100 x (1- exp (LSmean Lev – Lsmean PBO))) ausgedrückt **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Deskriptive Zusammenfassung der sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Levetiracetam 1000 mg/Tag a) 73 b) 72 c) 72* Levetiracetam 3000 mg/Tag a) 71 b) 71 c) 71* Placebo a) 72 b) 70 c) 70*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		*=FAS-Population
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 17 Januar 2001 Studienende: 31 Juli 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

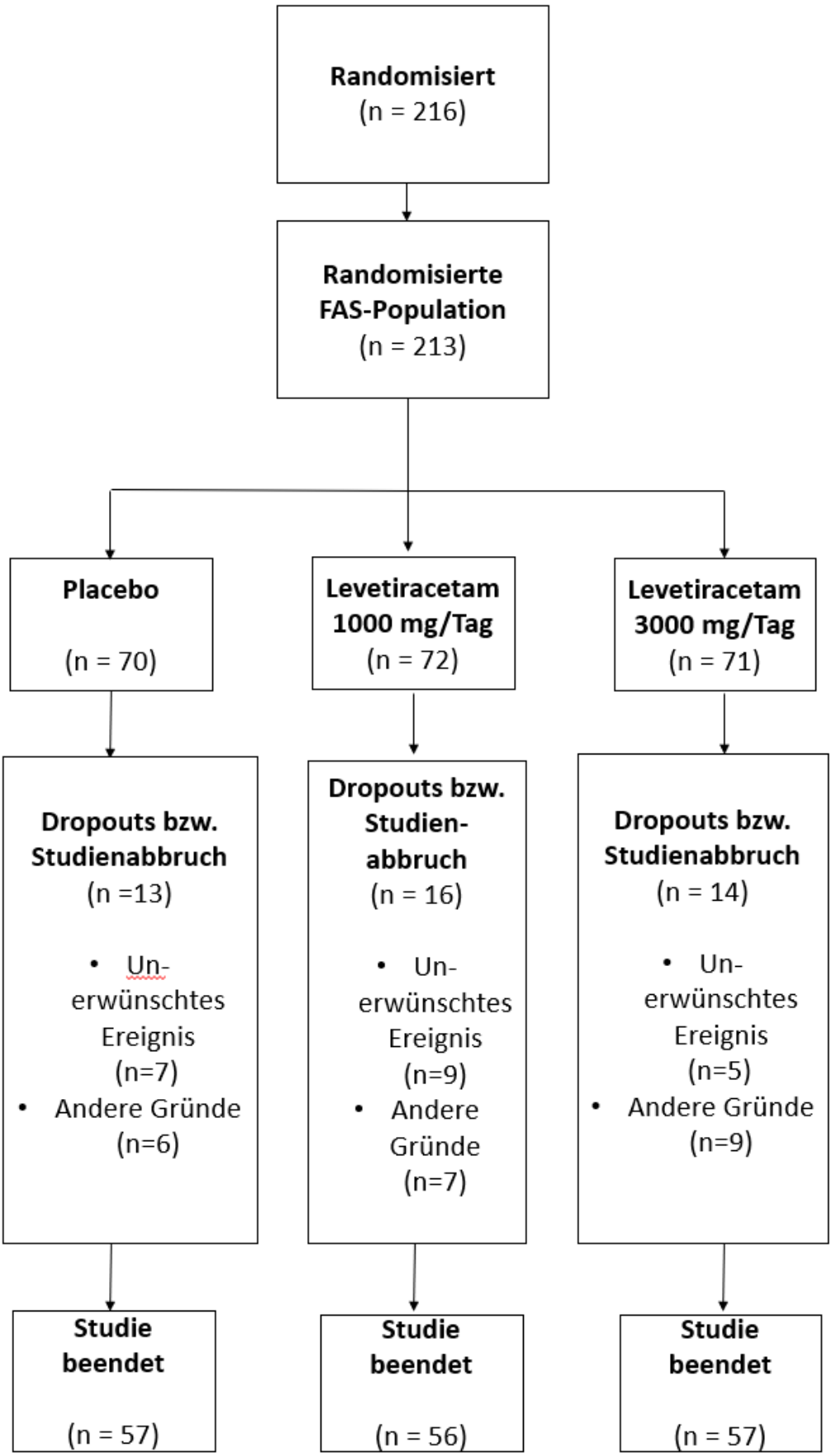

Randomisiert
(n = 216)
Randomisierte FAS-Population
(n = 213)
Placebo
(n = 70)
Levetiracetam 1000 mg/Tag
(n = 72)
Levetiracetam 3000 mg/Tag
(n = 71)
Dropouts bzw. Studienabbruch
(n =13)
• Un-erwünschtes Ereignis (n=7)
• Andere Gründe (n=6)
Dropouts bzw. Studien-abbruch
(n = 16)
• Un-erwünschtes Ereignis (n=9)
• Andere Gründe (n=7)
Dropouts bzw. Studienabbruch
(n = 14)
• Un-erwünschtes Ereignis (n=5)
• Andere Gründe (n=9)
Studie beendet
(n = 57)
Studie beendet
(n = 56)
Studie beendet
(n = 57)

Abbildung 4-87 (Anhang): Patientenfluss in Studie N165

Tabelle 4-228 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wu et al. 2009 (N011002)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie von Wu *et al.* aus dem Jahr 2009 ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam als Zusatztherapie bei chinesischen Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. Die Studie bestand aus zwei Phasen. In der achtwöchigen Screening-Phase wurde ein Baseline-Wert für die Anfall-Häufigkeit ermittelt. Anschließend wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und über insgesamt 16 Wochen mit Placebo oder Levetiracetam als Zusatztherapie behandelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Chinesische Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren mit bestehender und refraktärer partieller Epilepsie, mit oder ohne sekundäre Generalisierung • ≥ 8 Anfälle in der achtwöchigen Screening-Phase • Stabile Therapie mit einem oder zwei antiepileptischen Arzneimitteln für mindestens zehn Wochen vor Studieneinschluss. Benzodiazepine wurden als antiepileptische Arzneimittel gewertet. • Frauen im gebärfähigen Alter: Anwendung einer sicheren Verhütungsmethode • Schriftliche Einwilligung der Patienten <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Behandlung mit ZNS-beeinflussenden Wirkstoffen (andere als die verschriebenen antiepileptischen Arzneimittel), außer der Patient war auf diese Medikation vor Studieneinschluss länger als einen Monat stabil eingestellt • Patienten mit einer Historie an Pseudo-Anfällen, Status epilepticus innerhalb der drei Monate vor Studieneinschluss oder Cluster-Anfällen, die nicht verlässlich quantifiziert werden konnten • Patienten mit einer Historie an wiederkehrenden psychotischen oder bedeutenden affektiven Störungen • Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr • Gegenwärtige kardiale, Nieren- oder Leberstörungen • Fragwürdige Compliance bei der Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Abnormale Labortestwerte • Stillende Frauen • Patienten, die innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneinschluss an einer anderen Studie teilgenommen haben • Patienten, die bereits im Rahmen einer anderen Studie mit Levetiracetam behandelt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von an sechs Zentren in China durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Screening: Achtwöchige Protokollierung der wöchentlichen Anfall-Frequenz zur Ermittlung von Baseline-Werten unter der bestehenden antiepileptischen Therapie. Anschließend Randomisierung auf die zwei Behandlungsgruppen. Gruppe 1: Levetiracetam • Vierwöchige Titrationsphase: o Startdosis Levetiracetam: 1000 mg pro Tag (zweimal täglich 500 mg) o Im Intervall von zwei Wochen: Erhöhung auf 2000 (zweimal täglich 1000 mg) und dann 3000 mg (zweimal täglich 1500 mg) pro Tag o Bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz oder schlechter Verträglichkeit konnte die tägliche Dosis auf 2000 mg reduziert werden • 12-wöchige Fortführungsphase: Fortführung der eingestellten Dosis. Gruppe 2: Placebo • Vierwöchige Titrationsphase: Placebo-Tabletten im gleichen Schema wie Verum • 12-wöchige Fortführungsphase: Fortführung der eingestellten Dosis. Nach Ende der aktiven Behandlung wurde die Studienmedikation über vier Wochen (zwei Wochen mit 1000 mg pro Tag und zwei Wochen mit 500 mg pro Tag) ausgeschlichen oder der Patient auf eine offene Langzeittherapie mit Levetiracetam (1500 mg pro Tag) umgestellt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen	Primäres Zielkriterium: • Wöchentliche Häufigkeit partieller Anfälle Sekundäre Zielkriterien: • Wöchentliche Häufigkeit jeglicher Anfälle • Absolute und prozentuale Reduktion der wöchentlichen Anfall-Häufigkeit gegenüber Baseline • Responder-Rate (≥ 50 % Reduktion der wöchentlichen Anfall-Häufigkeit gegenüber Baseline)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Anfall-Freiheit (% der Patienten ohne Anfälle in der 16-wöchigen Behandlungsphase) • Global Evaluation Scale (GES), erhoben vom Prüfarzt zur finalen Visite • Unerwünschte Ereignisse inkl. Schweregrad (mild, moderat, schwer) • Physische und neurologische Untersuchungen (zur Baseline und bei jeder Visite) • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse), Vitalwerte und Körpergewicht (zur Baseline und bei jeder Visite)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es fand eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 zwischen Verum und Placebo statt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es fand eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 zwischen Verum und Placebo statt. Weitere Einzelheiten sind nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Es fand eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 zwischen Verum und Placebo statt. Weitere Einzelheiten sind nicht bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Studie mit doppelter Verblindung, also sowohl von Patienten als auch Prüfärzten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die verwendeten Tabletten im Placebo- und im Verum-Arm sahen identisch aus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen zur Verträglichkeit basieren auf der Safety-Population, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst. Die Analysen zur Wirksamkeit basieren auf der ITT-Population, die alle Patienten der Safety-Population mit mindestens einer Evaluation der Wirksamkeit nach der Baseline-Erhebung umfasst. Um die Überlegenheit von Levetiracetam über Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt (wöchentliche Anfall-Häufigkeit) zu untersuchen, wurde ein Kovarianzmodell (ANCOVA) angewendet. Da die Anfall-Häufigkeit keiner Normalverteilung folgte, wurde eine logarithmische Transformation durchgeführt Das ANCOVA-Modell berücksichtigte die Behandlungsgruppe und das behandelnde Zentrum als Faktoren und die Anfall-Häufigkeit zur Baseline als Kovariate. Die Differenz im Kleinste-Quadrat-Mittelwert der Behandlung mit zweiseitigem 95 %-Konfidenzintervall wurde als prozentuale Reduktion gegenüber Placebo bestimmt. Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde zur Untersuchung der Überlegenheit von Levetiracetam über Placebo in Bezug auf die absolute und prozentuale Abnahme der Anfall-Häufigkeit gegenüber Baseline angewendet. Die Responder-Rate wurde mittels logistischer Regression und die Anfallsfreiheit mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests bestimmt. Alle demographischen und Baseline-Charakteristika sowie Nebenwirkungs- und Verträglichkeits-Variablen wurden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Nicht bekannt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 206 Patienten randomisiert. b) Placebo (Safety Population): 103 Patienten Placebo (ITT-Population): 100 Patienten Placebo (Studie beendet): 91 Patienten Levetiracetam (Safety-Population): 103 Patienten Levetiracetam (ITT-Population): 102 Patienten Levetiracetam (Studie beendet): 98 Patienten c) Alle Patienten wurden entsprechend der Population (Safety, ITT) ausgewertet.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Alle 206 randomisierten Patienten erhielten die Studienmedikation und wurden in die Safety-Population eingeschlossen. Ein Patient in der Levetiracetam-Gruppe (Lost to follow-up) und drei Patienten in der Placebo-Gruppe (zweimal Lost to follow-up, einmal aufgrund unerwünschter Ereignisse) wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen, weil keine valide Evaluierung der Wirksamkeit nach der Baseline-Erhebung vorlag. Aus der ITT-Population wurden im Levetiracetam-Arm vier Patienten (dreimal Entzug der Zustimmung, einmal Lost to follow-up) und im Placebo-Arm neun Patienten (einmal aufgrund unerwünschter Ereignisse (Schizophrenie), fünfmal Entzug der Zustimmung, zweimal Lost to follow-up, einmal schlechte Compliance (andere Gründe)) ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im Zeitraum zwischen Juli 2004 und Mai 2005 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

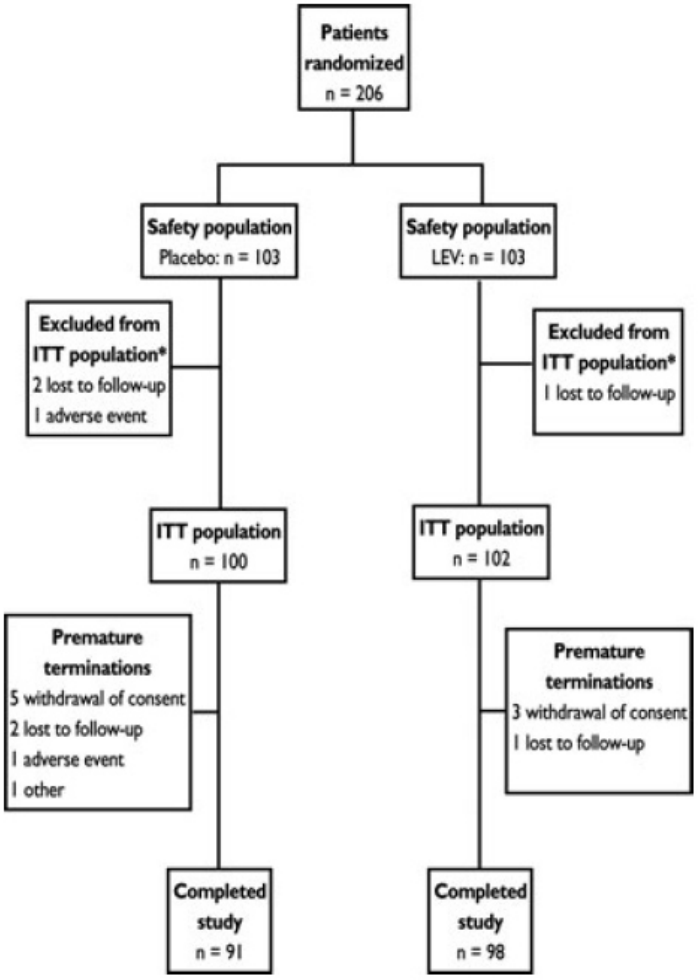


Abbildung 4-88 (Anhang): Patientenfluss in Studie Wu et al. 2009 (N01102)

Tabelle 4-229 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zhou et al. 2008

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie untersucht die Auswirkungen von Levetiracetam (LEV) als Add-on-Behandlung auf die kognitiven Funktionen und Lebensqualität (QOL) bei Patienten mit refraktären partiellen Anfällen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es wurde eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie durchgeführt. Es gibt eine Kurzzeitphase mit einer 8-wöchige- Baseline-Periode, eine 4-wöchiges-Titrationsintervall und eine 12-wöchige Behandlungsphase mit der maximalen Levetiracetam Dosis (1500 mg zweimal täglich). Die Langzeitphase ist eine offene Studie, in der die maximale Levetiracetam Dosis für weitere 24 Wochen verabreicht wird.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 16-70 Jahren • Einfache oder komplexe partielle Anfälle mit oder ohne Sekundärgeneration, gemäß der International Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE)) • Die Anfälle waren schlecht kontrollierbar unter Einnahme mind. eines Antikonvulsivums • Schlechte Kontrolle wurde als ein Minimum von acht Anfällen während der 8-wöchigen Baseline-Periode und mindestens zwei Anfälle in jeder 4-wöchigen-Periode definiert. • Bei den Teilnehmern wurden eine schwere intellektuelle Behinderung (IQP80) ausgeschlossen werden und es konnte sichergestellt werden, dass alle Teilnehmer die Fragen lesen und verstehen konnten. • Schriftliche Einverständniserklärung <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • fortschreitende neurologische Erkrankungen • schwere innere Organerkrankungen • Schwangerschaft • Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ambulante Patienten mit Epilepsie aus der Epilepsieklinik der Abteilung für Neurologie, West China Hospital, wurden gescreent.
5	Interventionen	Die Studie bestand aus zwei Phasen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Kurzzeitphase** **Baseline-Phase:** Dauer: 8 Wochen **Titrations-Intervall:** Dauer: 4 Wochen In der Titrations-phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierung. In den ersten beiden Wochen wurden 500 mg zweimal täglich verabreicht. In der dritten und vierten Woche wurden 100 0mg zweimal täglich verabreicht. **Behandlungs-Phase:** Dauer: zwölf Wochen In der zwölfwöchigen Behandlungsphase erhielten die Patienten mit 1500 mg zweimal täglich die maximale Dosis. **Langzeitphase:** Dauer: 24 Wochen In der Langzeitphase erhielten die rekrutierten Patienten die maximale Dosis von 1500 mg zweimal täglich. Die Dosis anderer Antikonvulsiva wurde während der gesamten Studie konstant gehalten. Studienmedikation: Alle Studienmedikamente (Levetiracetam und Placebo), die in der Studie verwendet wurden, wurden von UCB Pharma geliefert und verpackt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** • Die kognitiven Funktionen wurden mit einer neuropsychologischen Testbatterie erfasst. • Die Lebensqualität (HRQOL) wurde mit dem 31-item Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31) in der Baseline-Phase (8 Woche), am Ende der 1.Behanldlungsphase (24 Wochen) und am Ender der Langzeitphase (48 Wochen) erfasst. Der englischsprachige QOLIE-31 wurde in die chinesische Version nach internationalen Grundsätzen übersetzt. Die neuropsychologische Testbatterie bestand aus neun repräsentativen Tests, die aus der chinesischen Version der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-RC) stammen und einigen anderen Tests, die üblicherweise zur Beurteilung wichtiger kognitiver Funktionen dienen. Verbal Fluency dient zur Beurteilung der fließenden Sprache sowie frontaler Dysfunktion. Der Trail Making Test (einschließlich der Teile A und B) ist primär ein Test der motorischen Geschwindigkeit und der visuellen Aufmerksamkeit. Der Wisconsin Card Sorting Test (WCST), ein Test der „set shifting“,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bewertet die Fähigkeit der Flexibilität angesichts wechselnder Verstärkungspläne. Die Durchführung hängt von intakten kognitiven Funktionen ab, einschließlich der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnis und der visueller Verarbeitung. Zahlensymbole bewerten die visuelle und motorische Koordination sowie die motorische und mental-speed, während die Ziffernspanne das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit misst. Der Stroop Color-Word Interference Task ist ein Test zur Vitalität und Flexibilität der Aufmerksamkeit, und konzentriert sich auf die exekutiven Funktionen, die durch den Frontallappen vermittelt wird. Das logische Gedächtnis, das Visuelles Gedächtnis und das Rechnen messen die Fähigkeiten, die ihre Namen andeuten. Je höher die Punktzahlen in diesen Tests sind, desto besser ist die neuropsychologische Leistung, mit Ausnahme des Trail Making Test, der WCST-Leistungszeit und der Reaktionszeit bei der Stroop Color-Word Interference Task, für die niedrigere Punktzahlen bessere Ergebnisse anzeigen. Obwohl die Testbatterie während der Studie dreimal eingesetzt wurde, betrugen die Test- und Wiederholungsintervalle mindestens 16 Wochen, und einige hielten dies für lang genug, um Übungseffekte zu vermeiden, insbesondere für den WCST-Test. QOLIE-31 ist ein selbstverwalteter Fragebogen, der von den Patienten ausgefüllt wurde. Er umfasst sieben Subskalen (Anfallssorgen, Gesamtqualität, emotionales Wohlbefinden, Energie-Fatigue, kognitive Funktion, medikamentöse Effekte und soziale Funktionen) und das Item Gesundheitszustand. Die Antworten können ausgewertet werden, um Subskalenwerte und einen Gesamtwert zu erhalten, wobei ein höherer Wert eine bessere Funktion darstellt. Die chinesische Version hat nachweislich mit guter Validität und Reliabilität berichtet. **Sekundäre Zielkriterien:** • EEG wurde in der achten Woche der Baseline-Phase und nach 24 Wochen durchgeführt. • Mittlere Anzahl der partiellen Anfälle pro Woche wurde als Anfallshäufigkeit erfasst. Die Anfallsunterschiede wurden während der 12 Wochen Medikation (Woche 13-24) und der Ausgangssituation (Woche 1-8) verglichen. Da Einteilung sah eine 100%ige Reduktion als anfallsfrei, eine 75%ige Reduktion als deutlich verbessert, eine 50-75%ige Reduktion als effektiv und eine <50%ige Reduktion als ineffektiv an.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig,	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels einer Zufallszahlentabelle der Behandlungsgruppe oder der Placebogruppe zugeteilt. Jeder teilnehmerberechtigte Patient erhielt bei Eintritt in die Studie eine Zufallsnummer und erhielt die Behandlung auf Basis dieser Zufallszahl.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	Die erste Phase (12 Wochen) der Studie erfolgte nach dem Studiendesign der Doppelverblindung. Die Langzeitphase (24 Wochen) war eine Open-Label-Studie und dementsprechend nicht verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der statistische Vergleich wurde mit SPSS für Windows 11.0 durchgeführt. Die kontinuierlichen Variablen mit einer Normalverteilung wurden mit gepaarten t-Tests analysiert, um die Unterschiede zwischen Baseline und Nachbehandlung zu untersuchen, oder mit Hilfe von Gruppen-t-Tests für unabhängige Stichproben, um die Unterschiede zwischen zwei Gruppen zu untersuchen. Wenn kontinuierliche Variablen eine asymmetrische Verteilung aufwiesen, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Kategorische Variablen wurden mit dem v2-Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde auf P < 0,05 festgelegt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a)14 b)13 c)13
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo-Gruppe:** • 3 Patienten wegen Noncompliance **1500 mg zweimal täglich Levetiracetam-Gruppe:** • 1 Patient wegen Noncompliance

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 01. Juli 2005 und dem 31. Mai 2005 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

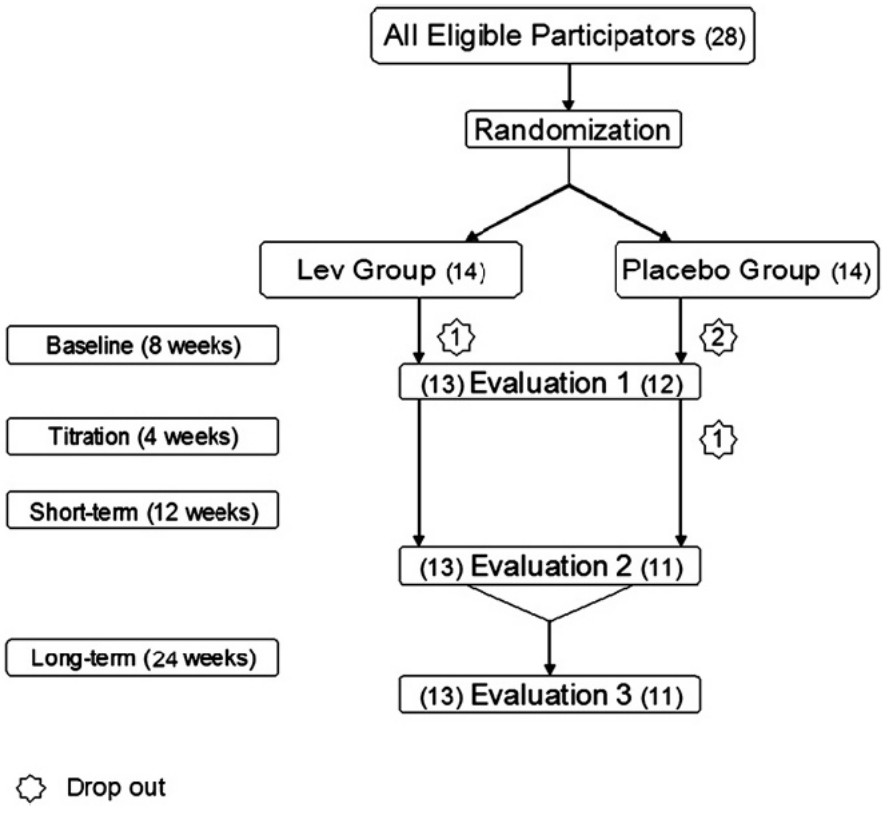


Abbildung 4-89 (Anhang): Patientenfluss in Studie Zhou et al. 2008

Tabelle 4-230 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Barcs et al. 2000 (OT/PE-1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie, mit (oder ohne) sekundärer Generalisation (innerhalb der Baseline: 3 registrierten Anfällen/Monat), mit drei verschiedenen Dosen Oxcarbazepin (1200 oder 2400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 27-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mit den vier Studienarmen Oxcarbazepin 1200 mg/Tag, 2400 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) mit Option zum Übergang in eine offene Langzeitstudie oder Abtitration
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Männer oder Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren, einschließlich; Gewicht ≥ 41 kg • Diagnose von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (1981/1989 ILAE-Klassifikation von Anfällen und Epilepsiesyndromen) • Während der prospektiven 8-wöchigen Baseline-Phase (oder 8-wöchigen Baseline-Daten, die aus der 4-wöchigen prospektiven Baseline-Phase und dem vorangegangenen 4-wöchigen Zeitraum abgeleitet wurden • Einfache partielle Anfälle in der Baseline-Phase müssen eine beobachtbare motorische Komponente gehabt haben • Laufende Behandlung mit 1-3 AEDs mit oder ohne Vagusnervstimulator (VNS) bei stabilen Dosen / Stimulationsparametern für ≥ 4 Wochen vor dem Ausgangswert (entspricht 12 Wochen vor der Randomisierung). • In der Vergangenheit waren 1-3 AEDs im Einzel- oder Kombinationsgebrauch feuerfest • Magnetresonanztomographie (MRT) mit oder ohne Kontrastmittel oder Computertomographie (CT) innerhalb der letzten 5 Jahre ohne progressive neurologische Zustände. MRT oder CT könnten im Screening durchgeführt werden, wenn > 5 Jahre seit der letzten MRT / CT • Sexuell aktive Frauen müssen ≥ 4 Wochen vor der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung des Studienmedikaments eine wirksame Methode zur Vermeidung einer Schwangerschaft angewendet haben und sich bereit erklärt haben, diese Vorsichtsmaßnahmen bis zum Ende des Studienbesuchs fortzusetzen, es sei denn, das Subjekt war ≥ 6 Monate vor der Verabreichung des Studienmedikaments oder ≥ 1 chirurgisch steril Jahr nach der Menopause. • Die Verwendung von verschreibungspflichtigen Medikamenten, sofern dies nicht ausdrücklich durch das Protokoll und rezeptfreie Produkte verboten ist (z. B. natürliche Nahrungsergänzungsmittel, Vitamine, Knoblauch als Nahrungsergänzungsmittel), war zulässig, solange die Dosis ≥ 4 Wochen vor Erhalt des Studienmedikaments stabil war • Es kann vor jedem Studienverfahren eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben werden <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Diagnose oder EEG im Einklang mit der Diagnose einer anderen Anfallsleiden als fokaler Epilepsie. • Derzeitige Verwendung von Oxcarbazepin (OXC) • Anamnese, dass sie aus Gründen der Wirksamkeit gegen OXC resistent ist, basierend auf einer angemessenen Arzneimittelstudie (d. H. 1200 mg / Tag Dosis und ≥ 2 Monate Versuchsdauer) • Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin war zulässig, wenn das Subjekt eine stabile Dosis erhielt und die Ergebnisse von zwei aufeinanderfolgenden Phenytoinspiegeln im Serum ≤ 15 µg / ml waren, wobei einer der beiden Spiegel beim Screening bestimmt wurde • Verwendung von Felbamat mit einer kontinuierlichen Exposition von <18 Monaten vor dem Screening • Häufiger Bedarf an Rettungsbenzodiazepinen (mehr als einmal pro 7-Tage-Zeitraum) • Dokumentierte Vorgeschichte des generalisierten Status epilepticus innerhalb der letzten 2 Jahre • Dokumentierte Vorgeschichte nicht-epileptischer Anfälle innerhalb der letzten 2 Jahre • Krampfanfälle infolge von illegalem Drogen- oder Alkoholkonsum, Infektionen, Neoplasien, demyelinisierenden Erkrankungen, degenerativen neurologischen Erkrankungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems, die als fortschreitend gelten, Stoffwechselerkrankungen oder fortschreitenden degenerativen Erkrankungen • Erfüllt die Kriterien für die aktuelle Episode einer Major Depression gemäß dem Diagnose- und Statistikhandbuch für psychische Störungen der vierten Ausgabe der Textrevision (DSM IV) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening-Besuch • Derzeitige Anwendung von Antidepressiva, es sei denn, die Probanden nahmen nur eine stabile Dosis eines selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers (SSRI) oder eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) für eine diagnostizierte depressive Störung ein, und die SSRI / SNRI-Therapie dauerte ≥ 8 Wochen vor der Randomisierung. Andere Antidepressiva waren nicht erlaubt • Aktiver Selbstmordplan / Selbstmordabsicht oder aktive Selbstmordgedanken innerhalb der letzten 6 Monate; Selbstmordversuch innerhalb der letzten 2 Jahre; > 1 lebenslanger Selbstmordversuch • Anamnese / Vorhandensein eines klinisch signifikanten chronischen medizinischen Zustands, einschließlich Hyponatriämie und insbesondere solcher, die Antiseizur-Medikamente kontraindizieren, oder klinisch signifikanter Labor-, EKG- oder Vitalzeichenanomalien, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Probanden beeinträchtigt haben könnten. • Derzeitige Verwendung von Diuretika oder anderen natriumsenkenden Nicht-AEDs • Vorhandensein einer möglichen Beeinträchtigung der Leberfunktion, wie durch Alanin-Aminotransferase (ALT) - und Aspartat-Aminotransferase (AST) -Werte> 3-fache Obergrenze des Normalwerts (ULN) oder Gesamtbilirubin> 1,5 ULN gezeigt, aber nicht darauf beschränk. • Vorhandensein einer vermuteten Beeinträchtigung der Nierenfunktion, definiert durch Serumkreatinin ≥ 1,5 ULN • Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch / -abhängigkeit innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening • Frauen, die schwanger waren oder stillten • Bisher bekannte Überempfindlichkeit gegen OXC oder andere verwandte Medikamente wie Carbamazepin oder eine der Produktkomponenten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt wurde die Studie an 88 Studienorten in 8 Ländern in Nord Amerika (US, n=25, Mexiko, n=13, Kanada, n=2) Osteuropa/Russland (Polen, n=18, Russland, n=16, Bulgarien, n=10, Kroatien, n=6, Rumänien, n=5)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie wurde gemäß der GCP, Deklaration von Helsinki und den Anforderungen der europäischen Arzneimittelagentur und dem US-Code für Federal Regulations durchgeführt. Protokoll, Änderungen und Einverständniserklärung wurde von den entsprechenden geprüft und genehmigt. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 3 Anfälle/Monat aufweisen mussten (und ansonsten von der Studie ausgeschlossen wurden), während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die 19-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in eine Dosisfindungs- und Erhaltungsphase auf. Die 4-wöchige Dosisfindungsphase unterschied sich je nach Behandlungsgruppe durch die unterschiedliche sukzessive Dosisfindung: Je nach Gruppe wurden die Patienten zu Oxcarbazepin 1200 oder 2400 mg/Tag bzw. Placebo auftitriert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusätzlich zur begleitenden, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva in therapeutischer Dosis bzw. maximal empfohlener Dosis). Die Dosisfindung fand wöchentlich in Steigerungen um 600 mg/Tag statt. Nach Woche 4 konnte das Studienmedikament abtitriert werden, wenn erforderlich (in der 2400 mg/Tag auf 1200 mg/Tag). Die Zieldosis wurde für 12 Wochen in der Erhaltungsphase aufrechterhalten und dann entweder in die offene Langzeitstudie übergehen, in dem sie auf einmal täglich Oxcarbazepin 1200 mg titriert wurden (blind). Alle anderen Patienten wurden von der Studienmedikation bis vor dem letzten Studienbesuch abtitriert
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen , Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie, mit (oder ohne) sekundärer Generalisation (innerhalb der Baseline: 3 registrierten Anfällen/Monat), mit drei verschiedenen Dosen Oxcarbazepin (1200 oder 2400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Oxcarbazepin (1200 oder 2400 mg/Tag) bezüglich des Medians der prozentualen Veränderung in monatlicher Anfallshäufigkeit der Baseline für die 16-wöchige Behandlungsdauer • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Oxcarbazepin (1200 oder 2400 mg/Tag) bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anzahl der Anfälle von der Baseline-zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) und anfallsfreier Patienten • Bestätigung der Effekte der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Oxcarbazepin (1200 oder 2400 mg/Tag) bezüglich verschiedener Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität (QOLIE -31) und der subjektiven Einschätzung der Veränderung (PGIC) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase nach MedDRA • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Laborparameter, Vitalparameter, EKGs) sowie physischer und neurologischer Untersuchungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Änderung der Blutplasmakonzentration begleitender, antikonvulsiver Medikation (OXC-und MHD-Konzentrationen wurden mit einer validierten Flüssigkeitschromotographie erzielt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Erhebungszeiträume:</u> Während der verblindeten 16-wöchigen Behandlungsphase zur Datenanalyse, wurden Besuche für Tag 1 geplant (Ende der Baseline), Tag 29 (Ende der Titration), 57, 85 und 113 (Ende der Erhaltungsphase). Blutentnahmen zu den Besuchen in der Erhaltungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlen wurden auf der Basis der Berechnungen vergangener, ähnlicher Studien berechnet. Kalkulationen zeigten, dass 120 Patienten pro Behandlungsgruppe eine 80%ige Teststärke ergaben, einen Unterschied von 24-32% zwischen Placebo und 1200 mg und 95% Teststärke um einen Unterschied von 31-42% zwischen Placebo und 2400 mg zu erhalten, jeweils auf einen zweiseitigen Level von 0,025 bei einer globaler Typ 1 Fehlerrate von 0,05
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurden keine formalen Zwischenanalysen geplant
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Verwendung einer zentralen Randomisierung mit dem Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mithilfe eines Pseudofallzahlengenerators zum Erzeugen von Studien-Kit Nummern für den Randomisierungsplan
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Bei jedem Besuch griffen die Studienorte auf das Interaktive Voice System für Instruktionen bezüglich der individuellen Kit-Nummern zu, dieses garantierte eine ausgeglichene Randomisierung und die geeignete Handhabung des Medikaments an allen Zentren während der gesamten Studie. Das System ordnete den Patienten mithilfe eines Pseudofallzahlengenerators einem bestimmten Behandlungsarm nach der Randomisierungsliste zu. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet, während der doppelblinden Phase wurden Patienten und alles zugehörige Personal bezüglich der individuellen Geheimcodes verblindet. Personal, welches die Plasmakonzentrationen hatte keinen Zugriff zu dem Randomisierungsplan
10	Randomisierung, Durchführung	IVRS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Patienten, Personal und Auswerter hatten keinen Zugriff auf die individuellen Randomisierungscodices
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verblindung wurde mit identischen 600 mg Oxcarbazepin- oder Placebo-Tabletten in identischem Aussehen und Verpackungen bzw. Blisterkarten aufrecht gehalten, sodass alle Voraussetzungen für eine Verblindung gegeben waren
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsanalyse wurde mit einer „Intent-to-Treat“ Population, mit allen analysierbaren Anfallsdaten beurteilt, alle randomisierten Patienten mit ≥21 aufeinanderfolgenden Tagen in der Basis-Phase, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und einen Besuch und ≥14 aufeinanderfolgenden Tagen mit Daten aus dem Anfallstagebuch nach Studienmedikation. Für Patienten, die vorzeitig ausbrachen, wurden Anfallsdaten des letzten Besuchs während der verblindeten Phase genutzt. Die Sicherheitspopulation bestanden aus randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhielten. Patienten die der 2400 mg/Tag Gruppe zugeordnet wurden und auf 1800 mg/Tag abtitriert wurden, waren in der 2400 mg/Tag Gruppe inkludiert **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Für die primäre Wirksamkeitsanalyse des ersten primären Wirksamkeitsparameters (Reduktion der Anfälle von der Baseline- zur doppelblinden Phase) wurde die 28-tägige Anfallrate für die Baseline und 16-wöchige doppelblinde Phase kalkuliert. Die Reduktion des Medians wurde dann mit dem Wilxocon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert, um die Hypothese des gleichen Medians bezüglich der prozentualen Änderung der Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline zwischen Oxcarbazepin 2400 mg und Placebo und Oxcarbazepin 1200 mg. Um die Typ 1 Fehlerrate bei 0,05 zu erhalten, wurde ein Step-up Hochberg-Verfahren für den paarweisen Vergleich jeder Oxcarbazepin-Gruppe und Placebo eingesetzt, waren beide p-Werte <0,050 für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Oxcarbazepin-Gruppen, wurden die Unterschiede beider Gruppen als signifikant anerkannt. War eine der Behandlungsgruppe > 0,05, musste die andere Oxcarbazepin-Gruppe p-Wert <0,025 gegenüber Placebo zeigen, um als signifikant wirksamer zu gelten. Die Hodges-Lehmann-Punktschätzung und zugehöriger 95%iger-Konfidenzintervall (95%-KI) für den Median des Behandlungsunterschieds zwischen Placebo und Oxcarbazepin wurde bestimmt. **Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:** Raten der „Responder" unter den Patienten wurden unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells analysiert, mit Behandlungsgruppe, Land/Studienortcluster, Alter, Geschlecht und Baseline-Anfallshäufigkeit als erklärende Variablen. Größten der Responder-Rate-Effekte für Oxcarbazepin vs. Placebo wurden mit einem Odds Ration und 95% Konfidenzintervall geschätzt. Eine pragmatische „Intent-to-Treat" Analyse wurde verwendet, um anfallsfreie Raten zu bestimmten, mit der ITT-Gesamtpopulation als Nenner. In dieser Analyse wurden Patienten nur als anfallsfrei angesehen, wenn sie die doppelblinde Phase abgeschlossen hatten. Frühzeitige Abbrecher wurden als „Non-Responder" betrachtet. Der exakte Test nach Fischer wurde für paarweise Vergleiche von anfallsfreien Raten verwendet. Unterschiede der Gruppen bezüglich der Änderungen des PGIC-Scores wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Analyse der Kovarianz (ANCOVA) beurteilte mögliche Unterschiede der Gruppen in den QOLIE-31-Subskalenwerten, Gesamtpunktzahl und Gesundheitsstatus-Score, mit Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Behandlungsort Cluster/Land und Vorbehandlungsscore als erklärende Variablen. Es wurden zudem separate Analysen bezüglich der individuellen Antwort der Blutplasmakonzentrationen durchgeführt, indem Unterschiede des Medians der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit über 16 Wochen der doppelblinden Phase vs. Baseline-Phase in Subgruppen (definiert durch: ≥10 vs. <10 lg/ml) unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes durchgeführt wurden
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen:** Es wurden zudem separate Analysen bezüglich der individuellen Antwort der Blutplasmakonzentrationen durchgeführt, indem Unterschiede des Medians der prozentualen Reduktion der Anfallshäufigkeit über 16 Wochen der doppelblinden Phase vs. Baseline-Phase in Subgruppen (definiert durch: ≥10 vs. <10 lg/ml) unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes durchgeführt wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen: Zur Bewertung der Sensitivität der primären Wirksamkeit ergab sich zu den Auswirkungen der Drop-Outs und unvollständigen Anfallsdaten drei Analysen: primäre Wirksamkeitsanalyse bei Patienten, die die doppelblinde Phase ohne vorzeitigen Abbruch (vollständige Analyse) abgeschlossen haben, eine Analyse mit wiederholten Messungen nach gemischten Modellen in der gesamten ITT-Population und Auswirkungen des Standortclusters (post-hoc-Gruppierung von Studienstandortclustern: Nordamerika und Osteuropa/Russland)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Oxcarbazepin (1200 mg/Tag) a) 122 b) 122 c) 109 Oxcarbazepin (2400 mg/Tag) a) 123 b) 123 c) 111 Placebo a) 121 b) 121 c) 117
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	**Studienbeginn:** November 2008

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	**Studienende:** April 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

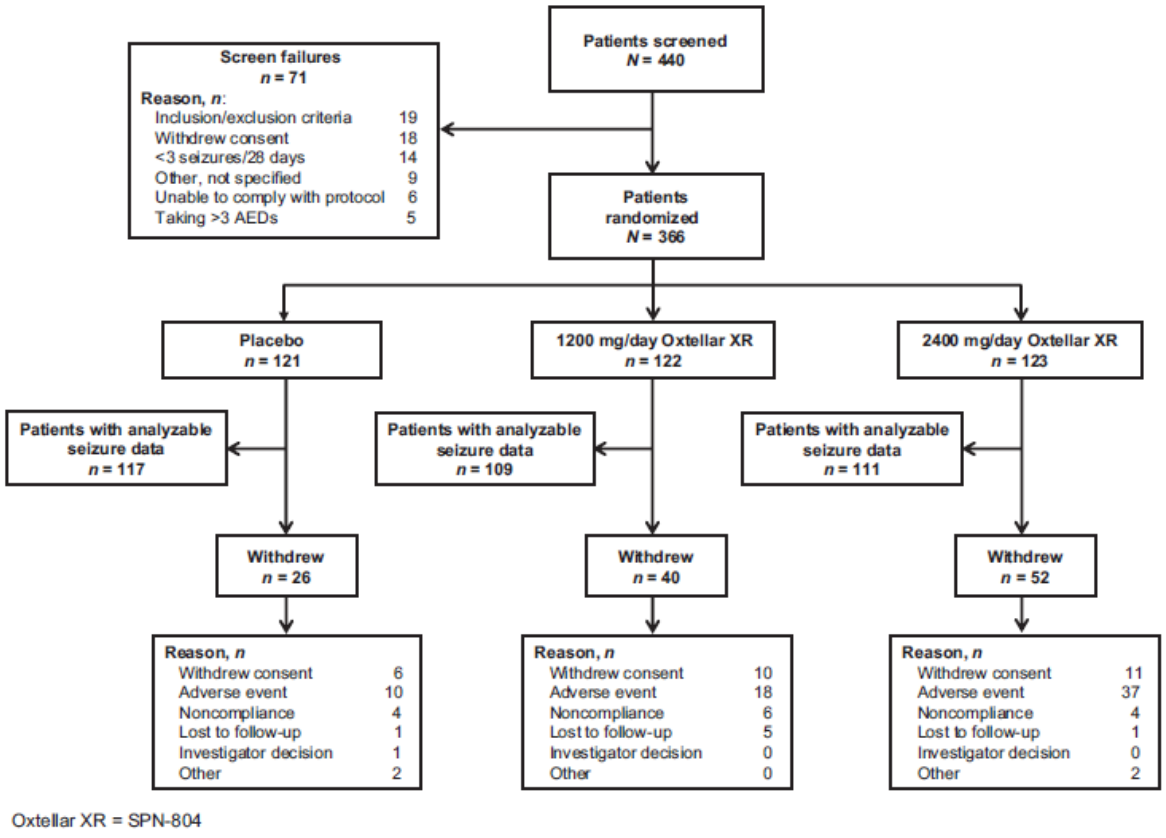


Abbildung 4-90 (Anhang): Patientenfluss in Studie Barcs et al. 2000 (OT/PE-1)

Tabelle 4-231 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie French et al. 2014 (PROSPER)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: 4 registrierten Anfällen/Monat, mit drei verschiedenen Dosen Oxcarbazepin (600, 1200 oder 2400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 36-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 mit den vier Studienarmen Oxcarbazepin 600 mg/Tag, 1200 mg/Tag oder 2400 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) mit Option zum Übergang in eine offene Langzeitstudie oder Abtitration
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine blinde Reduktion zu Oxcarbazepin 1800 mg/Tag in der 2400 mg/Tag Gruppe wurde nachträglich möglich gemacht, da eine größere Anzahl an Nebenwirkungen beobachtet wurde. Diese Reduktion war direkt nach Randomisierung oder beim Auftreten von Problemen möglich
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 15-65 Jahren • Patienten mit partiellen Anfällen, welche entweder als einfach, komplex oder partiell- mit Übergang zu sekundär-generalisierten Anfällen nach ILAE (1981 und 1989 Klassifikation) klassifiziert waren • Patienten welche EEG zur Absicherung einer partiellen Epilepsie vorweisen konnten • Patienten mit wenigstens 4 partiellen Anfällen/Monat während der Baseline-Phase, die durch 1-3 Antikonvulsiva nicht kontrolliert wurden <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Schwangere oder stillende bzw. Frauen, die eine Schwangerschaft erzielten • Patienten mit einer wenigstens 24-monatigen Anamnese generalisiertem Status Epilepticus vor der Studie • Patienten mit Anfällen metabolischem, neoplastischem oder infektiösem Ursprung • Patienten mit nachgewiesener Unverträglichkeit • Patienten mit kardiovaskulärer, respiratorischer, hepatischer, renaler, gastrointestinaler, hämatologischer, onkologischer, psychiatrischer oder progressiver neurologischer Störung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Vergangenheit eines versuchten Selbstmordes • Patienten mit bekannten Substanzmissbrauch • Patienten mit Carbamazepin-Überempfindlichkeit • Patienten mit signifikanten Normabweichungen der vor der Randomisierung erhobenen Laborparameter (einschließlich Serumnatriumspiegel von weniger als 130 mmol/l, Serum-Glutam-Oxalessigsäure-Transaminase (SGOT) oder Serumpyruvattransaminase (SGPT)-Niveau von mehr als der 2,5fachen Obergrenze von Normal, weißte Blutkörperchen von weniger als 3x 109/l • Patienten mit einer weiteren Arzneimittelstudie in den letzten 90 Tagen vor der Rekrutierung • Patienten mit vergangener Oxcarbazepin-Behandlung oder Monoaminoxidase-Inhibitor-Behandlung innerhalb von 15 Tagen vor der Rekrutierung • Patienten mit begleitender antikonvulsiver Medikation mit Ethosuximid oder Felbamat, oder begleitender Östrogen-Behandlung oder einem anderen hormonellen Verhütungsmittel
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	73 Studienorte in 11 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienprotokoll und patientenrelevante Informationen wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki erstellt. Ebenfalls unterzeichneten die Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung. Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 4 Anfälle/Monat aufweisen mussten (und ansonsten von der Studie ausgeschlossen wurden), während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die 28-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in eine Dosisfindungs- und Erhaltungsphase auf. Die 2-wöchige Dosisfindungsphase unterschied sich je nach Behandlungsgruppe durch die unterschiedliche sukzessive Dosisfindung: Je nach Gruppe wurden die Patienten zu Oxcarbazepin 600, 1200 oder 2400 mg/Tag bzw. Placebo auftitriert zusätzlich zur begleitenden, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva in therapeutischer Dosis bzw. maximal empfohlener Dosis) (Diese Medikation bzw. Placebo wurden dann in der 24-wöchigen Erhaltungsphase aufrechterhalten. Die Dosis der begleitenden, grundständigen antikonvulsiven Medikation wurde im gesamten Verlauf aufrechterhalten. Zu Woche 26 der doppelblinden Phase konnten die Patienten entweder in die offene Langzeitstudie oder aber in eine 2-wöchige Abtitrationsphase übergehen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: 4 registrierten Anfällen/Monat, mit drei verschiedenen Dosen Oxcarbazepin (600, 1200 oder 2400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Oxcarbazepin (600, 1200 oder 2400 mg/Tag) bezüglich der Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage (Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde definiert als Gesamtzahl der Anfälle aus dem angegebenen Versuchszeitraum geteilt durch die Anzahl der Tage mit gültigen Anfallszahlen (der Anfallstagebücher) multipliziert mit 28) während der doppelblinden Behandlungsphase relativ zur Baseline-Phase • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Oxcarbazepin (600, 1200 oder 2400 mg/Tag) bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anzahl der Anfälle von der Baseline-zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse, EKG) sowie physischer und neurologischer Untersuchungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Blutplasmakonzentration begleitender, antikonvulsiver Medikation (Mittlere Plasmakonzentration zwischen Besuchen 6-12), zur Überprüfung möglicher Wechselwirkungen außerdem Verhältnisse des mittleren Steady-States der Blutplasmakonzentrationen (Besuche 6-12) zu der innerhalb der Baseline (Besuche 1-3) wurden für folgende Antikonvulsiva berechnet: Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital, PHT, Vigabatrin, Clobazam, Lamotrigin, Clonazepam, Primidon, Diazepam und Gabapentin; Ungefähr 7ml venöses Blut wurde gesammelt und zu Raumtemperatur zentrifugiert unmittelbar nach der Sammlung. Das Plasma wurde getrennt -20 ° C oder niedriger gehalten (Zentrallabor). Plasmakonzentrationen wurden durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromotographie bestimmt **Erhebungszeiträume:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebung eines Anfallstagebuchs während der Erhaltungsphase (Zeit und Dauer der Anfälle). Komplette Untersuchung vor der Randomisierung und während der Studie. Überwachung der Nebenwirkungen zu jedem Besuch, Blutplasmakonzentrationen zu Besuch 3,6,7,9,11 und 12.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nachträgliche Reduktion der 2400 mg/Tag Gruppe Oxcarbazepin auf 1800 mg/Tag wurde verblindet vorgenommen, dies geschah durch das Weglassen der letzten Tablette in der 2x täglichen Verabreichung, die nur für die 2400 mg/Tag Gruppe aktiv war
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Bei der primären statistischen Analyse wurde die „Intent-to-Treat“ Population verwendet, welche Daten von allen Patienten erhielt, die in die doppelblinde Phase eintraten, randomisierte Studienmedikation einnahmen und eine valide Anzahl an Anfällen während der Baseline sowie mindestens ein Besuch während der doppelblinden Phase bekamen **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Für die primäre Wirksamkeitsanalyse des ersten primären Wirksamkeitsparameters (Reduktion des Medians der partiellen Anfälle von der Baseline- zur doppelblinden Phase) wurde kein Unterschied zwischen den Patienten, die 2400 mg/Tag oder die nachträgliche Anpassung zu 1800 mg/Tag erhalten hatten, gemacht. Zum Vergleich wurden paarweise Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests verwendet, um die prozentuale Änderung der Anzahl der Anfälle von jeder OXC-Dosis mit der Placebo-Gruppe zu vergleichen. OXC wurde als wirksam angesehen, wenn der 1200 oder 2400 mg/Tag Dosierung oder beide mit einer deutlich höheren prozentualen Reduzierung in der Anzahl der Anfälle assoziiert wurden im Vergleich zu Placebo (die 600 mg/Tag Dosis war in der ursprünglichen Hypothesenüberprüfung nicht enthalten, weil nicht erwartet wurde, dass sie effektiv ist). Zur Anpassung für mehrere Tests, wurde ein sequentielle Bonferroni-Holm-Prozedur durchgeführt. Die Nullhypothese wurde auf einem globalen Niveau von 5% abgewiesen, wenn das kleinste der beiden p-Werte (zweiseitiger-Test) unter 0,05/2 = 0,025. Der zweite p-Wert wurde zweiseitig auf ebenfalls 5 % getestet. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde mit dem kompletten Satz an Dosis-Placebo Vergleichen aus der primären Wirksamkeitsanalyse, jedoch ohne die Adjustierung für die multiple Testung und durch die Prüfung der Zusammenfassung der prozentualen Reduktion.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Eine sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde getätigt, um die Behandlungsgruppen hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung zur vergleichen mit einem logistischen Regressionsmodell. Erklärende Variablen (als fest angesehen) waren Dosis, Land, Häufigkeit der Anfälle zu Studienbeginn, Geschlecht und Altersgruppe. Prozentuale Änderung von Baseline-Phase zur doppelblinden Phase bezüglich sekundär-generalisierter Anfälle pro 28 Tage wurde für Patienten mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert, die während der Baseline-Phase sekundär-generalisierte Anfälle hatten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Oxcarbazepin 600 mg/Tag a) 169 b) 169 c) 168 Oxcarbazepin 1200 mg/Tag a) 178 b) 178 c) 177 Oxcarbazepin 2400 mg/Tag a) 174 b) 174 c) 174 Placebo a) 173 b) 173 c) 173

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

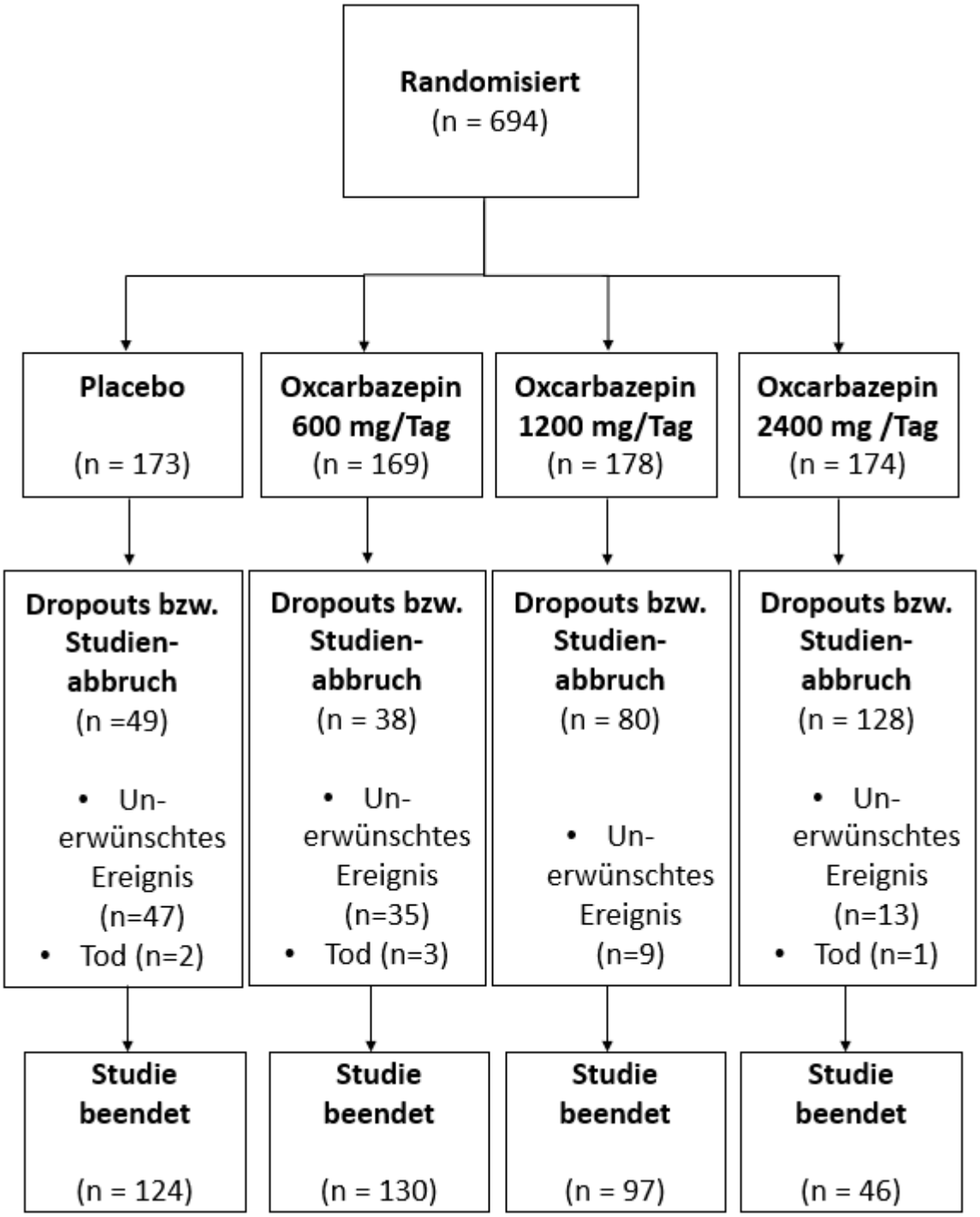


Abbildung 4-91 (Anhang): Patientenfluss in Studie French et al. 2014 (OT/PE-1)

Tabelle 4-232 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 208

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Perampanel (bis zu 12 mg QD). Zusätzlich wurde eine Bewertung der vorläufigen Wirksamkeit durchgeführt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppe-Phase-II-Dosierungsfindungsstudie in 2 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 3:1. (Placebo oder einmal täglich Perampanel)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Erwachsene von 18 bis 70 Jahren mit einem Gewicht >39kg • Diagnose einer Epilepsie mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung • Seit mindestens 2 Jahren unkontrollierte partielle Anfälle trotz Therapie mit mindestens 1-3 verschiedenen Antiepileptika. • Während der 8-wöchigen Baseline-Phase durchschnittlich monatlich mindestens 3 fokale partielle Anfälle und dabei keine anfallsfreie Periode länger als 21 Tage. • Behandlung mit einer stabilen Dosis von 1-3 Antiepileptika <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Jegliche klinisch bedeutsame medizinische oder psychiatrische Erkrankung (Anzeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion, signifikante Lebererkrankung, signifikante hämatologische Erkrankung, schwere psychiatrische Erkrankung) • Klinisch signifikante EKG-Abnormalität • Vorliegen einer fortschreitenden Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) • Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholabhängigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre • Vorgeschichte von multiplen Medikamentenallergien • Schwangere, Stillende oder Personen im gebärfähigen Alter, die keine zugelassenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden • Behandlung mit – Felbamat für 2 Monate vor Studieneintritt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Neuroleptika – Monoaminoxidase-Hemmer – Barbiturate (außer zur Anfallskontrolle) – Benzodiazepine (außer bei intermittierendem Gebrauch) und narkotische Analgetika für 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie – Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren (ausgenommen CYP-induzierende AEDs) – Sedative Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva und Allgemeinanästhetika während der Studie • Anamnese von – Nicht-epileptischen oder psychogenen Anfällen – Anfallscluster, bei denen einzelne Anfälle nicht gezählt werden konnten – Nur nicht-motorische einfache partielle Anfälle – Primäre generalisierte Anfälle – Status epilepticus in den letzten 12 Monaten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren in Europa und Australien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm 1 12 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Placebo 2 Behandlungsarme mit Placebo; Einnahme oral 1xtäglich. Zu Beginn der 12-wöchigen Titrationsphase wurde mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen. Die Dosis wurde bis zum Erreichen der Zieldosis von 12 mg/Tag alle 2 Wochen um 2 mg/Tag erhöht. In der 4-wöchigen- Erhaltungsphase erhielten die Patienten weiterhin die Dosis, die während der Titrationsphase erreicht wurde.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	**Primäres Zielkriterium:** • Verträglichkeit von Perampanel bis zur maximalen Dosis • Reduktion der Anfallsfrequenz in der gesamten Behandlungsphase (Baseline vs. Titration+Erhaltungsphase) • Responder-Rate: entspricht mindestens 50%ige Abnahme der Anfallsfrequenz (Baseline vs. Titration+Erhaltungsphase)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf keinen statistischen Kriterien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Am Ende der 4-wöchigen Baseline-Phase erfolgte die Randomisierung der Probanden im Verhältnis 3:1. (Placebo, Perampanel 1xtäglich) Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Cytochrom P450-Proteine induzierte Antiepileptikum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten⁄Erziehungsberechtigte gaben eine schriftliche informierte Zustimmung. Die Studienprotokolle wurden durch die teilnehmenden Zentren oder unabhängigen oder unabhängigen Ethikkommissionen genehmigt. Die Studien wurden wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung⁄Good Clinical Practice durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) ja e) ja f) ja Durchgehend doppelblinde Durchführung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Es wurde eine Kapla-Meier Analyse verwendet, um den Anteil an Patienten zu ermitteln, die jede Perampanel Dosis vertragen. Im Rahmen der Analyse wurde ein Patient als nicht geeignet eingestuft, wenn er die Studie aufgrund unerwünschter und arzneimittelbedingter Ereignisse abbricht oder auf eine niedrigere Dosis runter titriert wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo a) n=10 b) n=8 c) n=10 Perampanel 1xtäglich a) n=38 b) n=34 c) n=38

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

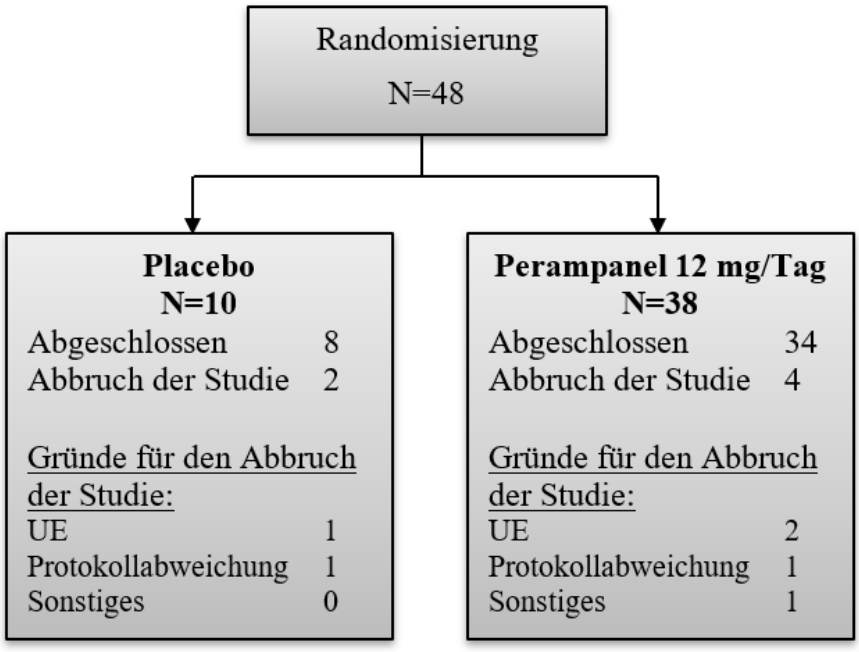


Abbildung 4-92 (Anhang): Patientenfluss in Studie 208

Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 304

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Perampanel (8mg und 12mg pro Tag) als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten mit therapieresistenten fokalen Anfällen. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierungs-Phase, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase war in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnis: 1:1:1 für Behandlung mit Perampanel 8mg täglich, Perampanel 12mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine Änderung auf globaler Ebene wurde mit Amendment 01 am 20. März 2009 eingeleitet; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 109 Patienten in die Studie aufgenommen worden: • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität und Symptomen, die zum Therapieabbruch führen konnten, sowie pharmakogenomische Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügung von Fragebögen zu Photosensitivität und Symptomen, die zum Therapieabbruch führen konnten, zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale Elektrokardiographie (EKG)-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Definition des Studienendes als Datum der Schließung der Datenbank, um sicherzustellen, dass alle Daten nach der letzten Untersuchung des letzten Patienten gesammelt, gesichert und sorgfältig bereinigt waren. • Löschen der Textstelle, nach welcher die Patienten angehalten waren, die Sonnenexposition zu minimieren, und Hinzufügen einer Textpassage, die den Patienten mit Hautveränderungen im Zusammenhang mit Lichtexposition empfahl, dies mit ihrem Arzt zu besprechen. • Klarstellung, wie die Ergebnisse des Drogenscreenings im Urin vom Untersucher gehandhabt werden sollten. • Spezifizierung, dass der Untersucher das Tagebuch zusammen mit den Patienten bei den Visiten eins und zwei begutachten sollte, um eine korrekte Klassierung der Anfälle sicherzustellen. • Aufnahme von spezifischen Informationen über das Sicherheits-Monitoring durch das Data Monitoring Committee (DMC). • Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	• Bekannte Einschlusskriterien • Vorliegende Einverständniserklärung. • Patient war zuverlässig und willens, während der Studiendauer verfügbar zu sein, fähig, Anfälle und unerwünschte Ereignisse (UEs) selbst zu dokumentieren oder durch einen Betreuer dokumentieren zu lassen. • Weibliche oder männliche Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter (in einigen Ländern ab 18 Jahren oder älter). • Nicht-gebärfähige Frauen (operativ sterilisiert oder postmenopausal) und gebärfähige Frauen mit negativem Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin bei Visite eins und negativem Schwangerschaftstest im Urin bei Visite zwei. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, sexuell abstinent zu sein oder zumindest eine medizinisch akzeptierte Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite eins, während der gesamten Studiendauer und für zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. • Diagnostizierte Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE). Die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie sollte auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) basieren. Normale interiktale EEGs wurden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllte, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte der Epilepsie. • Eine Computertomographie (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) innerhalb der letzten zehn Jahre, die eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschloss. • Unkontrollierte fokale Anfälle trotz Behandlung mit zumindest zwei verschiedenen Antiepileptika (engl. Antiepileptic Drugs, AEDs) innerhalb der letzten ca. zwei Jahre. • Während der sechswöchigen Prärandomisierungs-Phase fünf oder mehr fokale Anfälle (mit zwei oder mehr Anfällen innerhalb jeder der zwei dreiwöchigen Perioden) und ohne anfallsfreies 25-tägiges Intervall während der sechs Wochen, dokumentiert anhand eines durch einen Studienarzt validierten Anfallstagebuchs. Es zählten dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. • Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt wurden. Nur eines dieser Medikamente durfte eine Enzym-induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). • Patienten, die mit derselben Kombination von AEDs in stabiler Dosierung über einen Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins behandelt wurden. Falls eine neue Therapie mit anderer Kombination begonnen wurde, sollte diese in unveränderter Dosierung über zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins verabreicht worden sein. • Falls eine stabile Dosierung (nicht der notfallmäßige Gebrauch)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines Benzodiazepins für die Behandlung der Epilepsie (bzw. von Angstzuständen oder Schlafstörungen) verwendet wurde, sollte sie seit einem Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins stabil verwendet worden sein. Wenn Benzodiazepine für die Behandlung von Epilepsie, Angstzuständen oder Schlafstörungen verwendet wurden, wurden sie als Antiepileptikum (engl. Antiepileptic Drug, AED) gezählt, so dass noch ein bis maximal zwei zusätzliche AEDs erlaubt waren. • Ein Vagus Nerv-Stimulator war erlaubt, wenn er ≥5 Monate vor Visite eins implantiert worden war. Die Parameter des Stimulators konnten für einen Monat (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor der ersten Visite und darauf folgend im Studienverlauf nicht verändert werden. • Bekannte Ausschlusskriterien • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. • Schwangerschaft, Stillzeit. • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien. • Vorliegen von ausschließlich einfach-fokalen Anfällen ohne motorische Symptome. • Vorliegen von primär generalisierten Epilepsien oder Anfällen wie Absencen und / oder myoklonischen Epilepsien. • Vorliegende oder frühere Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms. • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite eins. • Eine Häufung von Anfällen (Anfallscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten. • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte. • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z. B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes / der Studienärzte die Sicherheit der Patienten oder den Studienablauf hätten gefährden können. • Geplanter und / oder vereinbarter epilepsiechirurgischer Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach Visite eins. Frühere, erfolglose chirurgische Eingriffe waren erlaubt. • Hinweis auf eine relevante akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) aufgrund der Medikation während der Studie waren erlaubt, wenn sie das Dreifache der Obergrenze der normalen Werte (engl. Upper Limit of Normal, ULN) nicht überschritten. • Hinweis auf eine relevante akute hämatologische Erkrankung: Anzahl weißer Blutzellen (WBC) ≤2.500/µl (2,59/l) und absolute Anzahl Neutrophile ≤1.000/µl (19/l). • Vorliegen einer klinisch relevanten EKG-Veränderung, einschließlich QTc-Verlängerung (>450msec). • Vorliegen einer psychotischen und / oder instabilen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wiederkehrenden affektiven Störung, belegt durch die Einnahme von Neuroleptika oder Vorliegen eines Suizidversuchs innerhalb der letzten zwei Jahre. • Vorliegen einer progressiven Erkrankung des zentralen Nervensytems (ZNS), einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte während ungefähr der letzten zwei Jahre. • Vorliegen bekannter multipler Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach Einnahme eines AED / von AEDs, einschließlich dermatologischen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischen oder organtoxischen Reaktionen. • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wurde, musste dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und in stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tagen) vor Visite eins eingesetzt worden sein. Bei diesen Patienten durfte unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem Dreifachen des ULN, keine Anzahl weißer Blutkörperchen ≤2.500/µl (2,59/l), keine Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³ und kein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. Wenn Patienten zu einem früheren Zeitpunkt Felbamat erhalten hatten, musste die Behandlung mindestens zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins beendet worden sein. • Gleichzeitige Einnahme von Vigabatrin. Bei früherer Einnahme musste Vigabatrin etwa fünf Monate vor Visite eins abgesetzt worden sein, außerdem durften keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrisch nachweisbaren Gesichtsfelddefekte aufgetreten sein. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins. • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden wurden als einmaliger Gebrauch angesehen), zwei oder mehr Einnahmen innerhalb einer Ein-Monats-Periode vor Visite eins. • Jede Gegebenheit, die den Patienten nach Ansicht des Untersuchers untauglich für die Teilnahme an der Studie machte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Jacqueline A. French MD, New York NY, USA; 77 Untersuchungszentren in Argentinien, Chile, Kanada, Mexiko und den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm 1 8mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventions-Arm 2 12mg/Tag <u>Gruppe 3</u> Placebo Die Studie bestand aus drei Phasen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prärandomisierungs-Phase: Dauer: sechs Wochen, Patienten dokumentierten die Anfallshäufigkeit täglich in einem Tagebuch. Visite eins war für die Prärandomisierungs-Phase geplant. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 19 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von drei Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1 Schema: • Placebo • Perampanel 8mg/Tag • Perampanel 12mg/Tag Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine sechswöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase. In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen. Dosierung zum Start der Titrations-Phase: • Placebo: sechs Placebo-Tabletten • Perampanel 8mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 12mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg Tablette Während der sechswöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in den beiden Perampanel-Gruppen in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Placebo-Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Peramapanel ausgetauscht, bis die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Dosis erreicht wurde. Die Visiten zwei bis fünf waren für die Titrations-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte der Patient nach Ermessen des Studienarztes mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden. In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis gegeben, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs bis acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte der Patient nach Ermessen des Studienarztes mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden. **Nachbeobachtungs-Phase:** Dauer: vier Wochen Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausgeschieden waren oder diese beendet hatten, jedoch nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einer abschließenden Visite. Während der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten ihre jeweilige antiepileptische Medikation wie zu Studienbeginn (Baseline) und führten das Patiententagebuch weiter. Die Visite neun war für die Nachbeobachtungs-Phase geplant. Einnahme der Studienmedikation: Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Placebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Tabletten wurden einmal täglich abends vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde auf Basis des Intention To Treat Analysis Sets (ITT AS) und des Full ITT Analysis Set (ITT FAS) unter Berücksichtigung aller fokalen Anfälle in der Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase ermittelt. Die Häufigkeit der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite (von der ersten bis zur siebten Visite) und bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch ausgeteilt. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erhielten auch bei Visite acht ein Tagebuch. Ausgefüllte Tagebücher wurden bei jeder Visite von Visite zwei bis acht (bis Visite neun bei Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen) einbehalten. Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) wurde über die Häufigkeit fokaler Anfälle in der Erhaltungs-Phase anhand des ITT AS, des ITT FAS und des ITT Analysis Sets for Responder-Rate (ITT RRAS) ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der European Medicines Agency (EMA) für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen. Zu dokumentieren waren: • alle einfach-fokalen Anfälle (mit oder ohne motorische Beteiligung) • alle komplex-fokalen Anfälle • alle sekundär generalisierten Anfälle Die Patienten wurden durch Fachpersonal instruiert. Die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurde das Patiententagebuch im Rahmen der ersten und zweiten Visite zusammen mit dem Patienten überprüft. Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage war für die EU-Zulassung das sekundäre Zielkriterium. **Sekundäre Zielkriterien:** Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS. Die Anzahl der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. Für die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzahl der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. **Explorative Zielkriterien:** • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von sekundär generalisierten Anfällen (engl. secondarily generalized seizures) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tage pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten auf Basis der Patiententagebücher. • 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75%). • Veränderung der Lebensqualität anhand des QOLIE-31-P. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch wurden die QOLIE-31-P Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten, die zu Studienbeginn 16 Jahre oder älter waren, ausgefüllt. Der QOLIE-31-P erfasste die Veränderung der Lebensqualität während der letzten vier Wochen. • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) auf Basis der Patiententagebücher. • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung des Klinischen Gesamteindrucks (engl. Clinical Global Impression - CGI). Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch wurden die Fragebögen zur Veränderung des CGI (CGIc) von den Studienärzten ausgefüllt. • Veränderung des Patient Global Impression (PGI). Bei den Visiten zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch wurden die jeweiligen Fragebögen zur Veränderung des PGI (PGIc) von den Patienten ausgefüllt. • Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall während der Behandlung auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite. • Zeit bis zur ersten 50% Response auf Basis der Patiententagebücher. **Sicherheitsvariablen:** • Erfassung gleichzeitig eingenommener Medikamente bei jeder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Visite • Erfassung gleichzeitig eingenommener AEDs bei jeder Visite • Abfragung von UEs bei jeder Visite nach Visite eins • Abfragung der Compliance bei jeder Visite nach Visite zwei • Messung der Vitalparameter, der Größe und des Gewichts bei jeder Visite • Durchführung einer vollständigen physischen Untersuchung bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch • Durchführung einer vollständigen neurologischen Untersuchung bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch • Durchführung von Laboruntersuchungen bei jeder Visite, außer bei den Visiten drei und vier • Aufzeichnung eines konventionellen EKG bei den Visiten eins, zwei, acht und neun und bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch **Pharmakokinetik:** • Die Plasmakonzentrationen der AEDs wurden bei jeder Visite gemessen, außer bei den Visiten drei bis fünf. • Die Plasmakonzentration von Perampanel wurde bei den Visiten sechs bis neun gemessen. **Pharmakogenetische Untersuchung:** Nur Patienten, für die eine Einverständniserklärung für eine pharmakogenomische Analyse vorlag, nahmen an diesem Studienabschnitt teil. Eine Blutprobe (9ml) wurde von jedem Patienten bei Visite acht oder zum Zeitpunkt des früheren Ausscheidens mit dem Zweck einer genomischen DNA-Extraktion entnommen. Die extrahierte DNA wurde umgehend anonymisiert, d.h., es war keine Verknüpfung zwischen Blutprobe und individuellem Patienten möglich. Es war geplant, die DNA-Proben zu nutzen, um daraus den Genotypen des Patienten oder die Sequenz einer gewissen Anzahl an Genen oder nicht-kodierten regulatorischen Abschnitten zu bestimmen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, genetische Faktoren zu identifizieren, die die Pharmakokinetik von Perampanel, das therapeutische Ansprechen oder die Anfälligkeit für Epilepsie beeinflussen können. Jedoch wurden keine pharmakogenomischen Analysen durchgeführt oder sind geplant. **Erfassung der Therapieabbruchgründe:** Es gab vier Fragebögen zu Symptomen, die zu einem Therapieabbruch führen konnten. Der erste Fragebogen wurde von allen Patienten bei Visite zwei ausgefüllt, um eine Baseline zu erfassen. Der zweite Fragebogen wurde von Patienten ausgefüllt, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, und von Patienten, die die Therapie zwischen den Visiten zwei und acht abbrachen. Der dritte Fragebogen wurde acht Tage (±2) nach Erhalt der letzten Dosis von Perampanel telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde am Tag der Visite in der Nachbeobachtungs-Phase erhoben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung der zur Auswertung der Zielkriterien verwendeten Populationen und Analyse-Sets: • Eine Änderung erfolgte mit einem Brief am 8. Januar 2009. Die Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization)“ zu berichten, um den Leitlinien der ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen. • Um den Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) zu entsprechen, steht im Bericht zu dieser Studie (und in den Berichten zu den anderen Phase-III Studien) die Beurteilung der Wirksamkeitsanalyse zur medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage über die gesamte Doppelblind-Phase auf Basis des ITT FAS im Vordergrund. Daneben werden auch alle weiteren im Protokoll definierten Analysen im Studienbericht aufgeführt. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS durchgeführt, jedoch nicht für alle randomisierten Patienten, da es sich um eine explorative Variable handelte und der Unterschied zwischen beiden Sets lediglich neun Patienten war. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde erweitert. Die Auswertung wurde auf Basis der Daten von Patienten durchgeführt, die die Erhaltungs-Phase vollständig durchlaufen hatten, und von Patienten, für die Daten von wenigstens 28 Tagen Behandlung vorlagen. • Die Auswertung des CGIc und des PGIc wurde dahingehend geändert, dass sie den Vergleich von Patienten, die sich deutlich oder sehr deutlich verbessert hatten, mit allen übrigen Patienten ermöglichte. Es gab eine globale Änderung des Protokolls (Amendment 01 vom 20. März 2009) zu einem Zeitpunkt, zu dem 109 Patienten bereits in die Studie aufgenommen worden waren: • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität und Symptomen, die zum Therapieabbruch führen konnten, sowie pharmakogenomische Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu Photosensitivität und Symptomen, die zum Therapieabbruch führen konnten, zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. Der Fragebogen zur Photosensitivität musste vom Patienten bei Visite acht oder bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch ausgefüllt werden. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale EKG-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Die Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung“ zu berichten, um den Leitlinien der ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II Studien bei Epilepsiepatienten wurde angenommen, dass die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase in der Placebo-Gruppe bei 10% und in der Gruppe der mit 8mg/Tag Perampanel behandelten Patienten bei 32% im ITT AS liegen würde. Dementsprechend hätte eine Fallzahl von 120 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des ITT AS eine Power von 83%, um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche Standardabweichung von 56%) zwischen Placebo und jeder mit Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 aufzudecken. Um den Patienten Rechnung zu tragen, die randomisiert, aber nicht in das ITT AS eingeschlossen wurden, sollte die Fallzahl pro Behandlungsgruppe bei ca. 125 liegen. Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 120 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von 90%, um einen Unterschied der Behandlungen von 16% in der Responder-Rate (10% in der Placebo-Gruppe und 26% mit Perampanel-Behandlung) mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im Zwei-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie waren keine Interimanalysen vorgesehen. Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch oder aus persönlichen Gründen abbrechen. Aus folgenden Gründen konnten Patienten vom Studienarzt vorzeitig aus der Studie genommen werden: • Auftreten eines schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren UE. • Auftreten einer interkurrenten Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers oder des Sponsors die Studie beeinträchtigt oder den Patienten gefährdet hätte. • Wunsch des Patienten, des Untersuchers oder des Sponsors, sei es aus organisatorischen oder anderen Gründen. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, wurden angehalten, auch die folgenden Visiten wahrzunehmen und die entsprechenden Fragebögen auszufüllen, in denen die Gründe für den Therapieabbruch zu dokumentieren waren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mit Hilfe eines Pseudozufallszahlengenerators eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Zentrale Randomisierung per Telefon mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	(engl. Interactive Voice Response System, IVRS). Vom Anbieter wurden nummerierte Behälter mit Studienmedikation bereitgestellt. Perampanel- und Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen. Unterschiedliche einzunehmende Tablettenzahlen wurden durch Placebo-Tabletten ergänzt, so dass alle Patienten dieselbe Tablettenanzahl einnahmen. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sichergestellt werden konnte, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von fünfstelligen Medikationsnummern durch. Bei der Registrierung eines Patienten und nachdem die erste Visite erfolgreich durchlaufen war, fand eine Kontaktaufnahme des Untersuchers oder eines Mitarbeiters mit dem IVRS zur Registrierung der Patienteninformationen statt. Die Randomisierung des Patienten erfolgte bei Visite zwei durch die Zuteilung einer Randomisierungsnummer durch das IVRS. Bei jeder weiteren geplantenVisite oder Dosisanpassung nahm der Untersucher mit dem IVRS Kontakt auf, um Visite oder Dosisanpassung registrieren zu lassen, die entsprechende fünfstellige Medikationsnummer und / oder Abgabeinstruktionen zu erhalten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt (siehe auch Punkte 9 und 10): • identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung • strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung • Aufbewahrung einer Liste mit allen Behandlungen und den zugeteilten Patientennummern in einem versiegelten Umschlag • Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall – Kein Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS ausgewertet. Die Veränderung wurde sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Dabei wurde ein Last-Observation-Carried-Forward (LOCF) Ansatz gewählt. Die Baseline der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Veränderung pro 28

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tage während der Behandlung wurden rang-transformiert. Es erfolgte eine Kovarianzanalyse (engl. Analysis of Covariance, ANCOVA) der rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten. Die primäre Maßzahl der Analyse ist der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartet unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet. Die Robustheit des Analyseergebnisses wurde mittels ANCOVA der log-transformierten Daten untersucht. Es wurde das gleiche statistische Modell für die log-transformierten Daten verwendet wie für die rang-transformierten Daten. Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) wurde für das ITT AS, das ITT FAS und das ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Analyse der Reduktion der Anfallshäufigkeit bezogen auf die Baseline wurde dabei mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt. Ein geschlossenes, sequenzielles Testverfahren wurde angewandt, um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen. **Sekundäre Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Bei der Analyse wurden das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet. Die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS durchgeführt. Die Analyse erfolgte mittels einer rang-transformierten ANCOVA mit beidseitigem Signifikanzniveau von 0,1. Die Behandlung und die gepoolten Länder dienten dem Modell als Faktoren und die rang-transformierte Anfallshäufigkeit der Prärandomisierungs-Phase als Kovariate. **Explorative Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Bei der Analyse wurden das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde Fischer’s exakter Test verwendet. Der Anteil der anfallsfreien Tage pro 28 Tage bezogen auf die Baseline

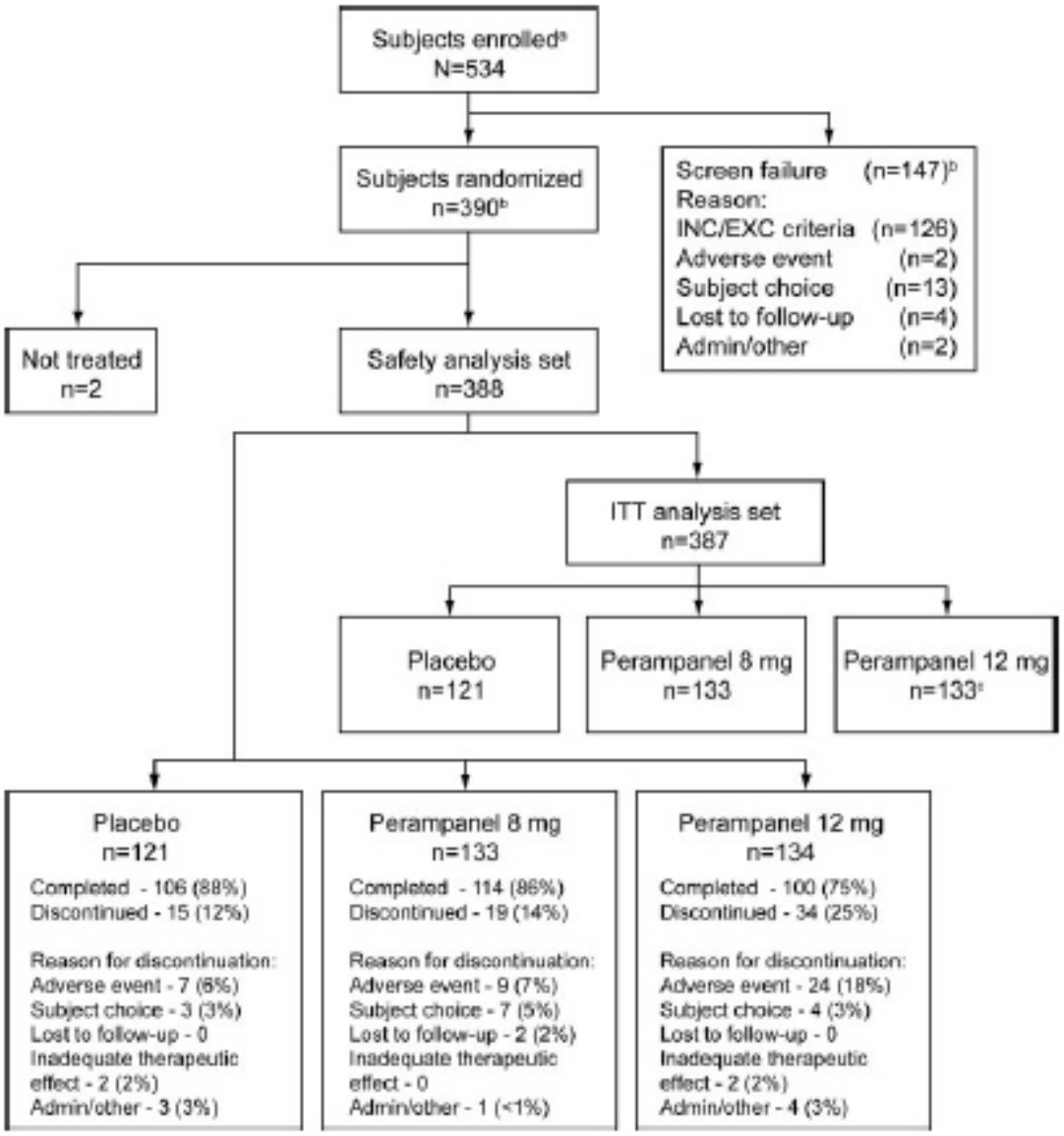
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde anhand des ITT AS analysiert. Zur Analyse wurde eine ANCOVA mit Behandlung und gepoolten Ländern als Faktoren und Anzahl der anfallsfreien Tage zur Baseline als Kovariate verwendet. Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfallshäufigkeit um 25% Inkremente pro 28 Tage erfuhren, wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests bezogen zur Baseline durchgeführt. (Basis für die Untersuchung der 75% Responder-Rate). Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme. Unterschiede in der Responder-Rate bei kompex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Unterschiede in der Responder-Rate der sekundär generalisierten Anfälle (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Veränderung des CGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Veränderung des PGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall wurde anhand des ITT AS ermittelt. Die Dauer wurde über die Kaplan-Meier-Methode berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Anfallshäufigkeit und Responder-Rate auf Basis des ITT AS durchgeführt: **Deskriptive Statistik** • Alter (<18, 18-64, ≥65 Jahre) • Geschlecht (M / F) • Herkunft (weiß / nicht weiß) • Land • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn **Inferentielle Statistik** • Region (Nord Amerika / Süd Amerika) • nur USA Analyse mit unterschiedlichem AS: Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS. Die Dauer bis zur ersten 50% Response wurde errechnet auf Basis des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ITT AS.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Geplant waren 375 Patienten. Randomisiert wurden 390 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 388 Patienten (Auswertung der Sicherheitsdaten). Von diesen komplettierten 320 Patienten die Studie. **Beschreibung der Analyse-Sets** Das ITT FAS beinhaltete alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag. Das ITT AS beinhaltete randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Das ITT RRAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt wurden, die Studienmedikation erhielten und die während der Erhaltungs-Phase mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Erhaltungs-Phase vorlag. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen der Responder-Rate verwendet. Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die mindestens 80% der Studienmedikation in der Doppelbind-Phase eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet. Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set (MPP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden. Das Completer Analysis Set (CAS) umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und die gesamte Studiendauer bis zum Studienende durchlaufen hatten. Das Safety Analysis Set (SAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden, Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Untersuchung nach Behandlungsbeginn vorlag.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo-Gruppe: • 122 Patienten wurden randomisiert. • 121 Patienten erhielten Studienmedikation. • 121 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 119 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 113 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 111 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 117 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 106 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 121 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. 8mg/Tag Perampanel-Gruppe: • 134 Patienten wurden randomisiert. • 133 Patienten erhielten Studienmedikation. • 133 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 132 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 121 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 127 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 133 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. 12mg/Tag Perampanel-Gruppe: • 134 Patienten wurden randomisiert. • 134 Patienten erhielten Studienmedikation. • 133 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 130 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 115 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 119 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 126 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 100 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 134 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo-Gruppe:** • ein Patient (<1%) wegen persönlicher Entscheidung (ohne Behandlung). • sieben Patienten (5,8%) wegen UEs. • drei Patienten (2,5%) wegen persönlicher Entscheidung. • zwei Patienten (1,7%) wegen unzureichenden Therapieeffekts. • drei Patienten (2,5%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **8mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • neun Patienten (6,8%) wegen UEs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• zwei Patienten (1,5%) Lost to Follow-up. • sieben Patienten (5,3%) wegen persönlicher Entscheidung. • ein Patient (<1%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **12mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • ein Patient (<1%) wegen Nicht-Erfüllung der Selektionskriterien (ohne Behandlung). • 24 Patienten (17,9%) wegen UEs. • vier Patienten (3,0%) wegen persönlicher Entscheidung. • zwei Patienten (1,5%) wegen unzureichenden Therapieeffekts. • vier Patienten (3,0%) wegen administrativer oder anderer Gründe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 30. April 2008 und dem 11. November 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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



[a] Patients who signed informed consent forms. [b] Includes 3 patients who were screen failures and were inappropriately randomized to a treatment group. [c] One patient was treated for 1 day and did not complete a seizure diary that day. Admin = administrative; INC/EXC = inclusion/exclusion; ITT = intent-to-treat.

Abbildung 4-93 (Anhang): Patientenfluss in Studie 304

Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 305

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Perampanel (8mg und 12mg pro Tag) als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten mit therapieresistenten fokalen Anfällen. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen in unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierungs-Phase, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1 für Behandlung mit Perampanel 8mg täglich, Perampanel 12mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine Änderung auf globaler Ebene wurde mit „Amendment 01“ am 20. März 2009 eingeleitet; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 109 Patienten als Teilnehmer in die Studie aufgenommen worden: • Zusätzliche Untersuchung von Photosensensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügung von Fragebögen zu Photosensensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale Elektrokardiographie (EKG)-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Definition des Studienendes als Datum der Schließung der Datenbank, um sicherzustellen, dass alle Daten nach der letzten Untersuchung des letzten Patienten gesammelt, gesichert und sorgfältig bereinigt waren. • Löschen der Textstelle, nach welcher die Patienten angehalten wurden, die Sonnenexposition zu minimieren, und Hinzufügen einer Textpassage, die den Patienten mit Hautveränderungen im Zusammenhang mit Lichtexposition empfahl, dies mit ihrem Arzt zu besprechen. • Klarstellung, wie die Ergebnisse des Drogenscreenings im Urin vom Untersucher gehandhabt werden sollten. • Spezifizierung, dass der Untersucher das Tagebuch zusammen mit den Patienten bei den Visiten eins und zwei begutachten sollte, um eine korrekte Klassierung der Anfälle sicherzustellen. • Aufnahme von spezifischen Informationen über das Sicherheits-Monitoring durch das DMC. • Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte. •

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Länderspezifische Änderungen (Amendments A bis G): • Deutschland: Nur die Patienten selbst konnten die Einverständniserklärung unterschreiben (Einschlusskriterium 1). Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). Spezifizierung, dass die Patienten therapierefraktäre fokale Anfälle aufweisen müssen, obwohl sie mit mindestens zwei unterschiedlichen AEDs für mindestens zwei Jahre behandelt wurden (Einschlusskriterium 7). Ausschluss von Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren (Ausschlusskriterium 24). • Dänemark: Klärung, dass die Teilnehmer im Verlauf der Studie mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Schweden: Klärung, dass die Teilnehmer im Verlauf der Studie mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Schweiz: Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Niederlande: Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Frankreich: Ausschluss von betreuten Menschen entsprechend der französischen Rechtsverordnung (Personen unter Pflegschaft und Vormundschaft) (Ausschlusskriterium 24). Klärung, dass die Patienten mindestens 16 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3), geändert am 17. September 2008. Dieses Kriterum wurde am 05. November 2008 erneut geändert in: Patienten müssen mindestens 18 Jahre alt sein (zum Zeitpunkt der Unterschrift der Einverständniserklärung) (Einschlusskriterium 3). • Indien: Klärung, dass die Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen (Einschlusskriterium 3). • Südafrika: Legt die Version der Declaration of Helsinki aus dem Jahr 2008 fest.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Vorliegende Einverständniserklärung, unterzeichnet vom Patienten oder dem gesetzlichen Vormund. In Deutschland darf die Einverständniserklärung nur durch den Patienten unterzeichnet sein. • Patient ist zuverlässig und willens, während der Studiendauer verfügbar zu sein, fähig, Anfälle und UEs selbst zu dokumentieren oder durch einen Betreuer dokumentieren zu lassen. • Weibliche oder männliche Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter. In Deutschland, den Niederlanden, Frankreich, Indien, Dänemark und Schweden mussten die Patienten 18 Jahre oder älter sein. • Nicht-gebärfähige Frauen (operativ sterilisiert oder postmenopausal) und gebärfähige Frauen mit negativem Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin bei Visite eins und negativem Schwangerschaftstest im Urin bei Visite zwei. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, sexuell abstinent zu sein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder zumindest eine medizinisch akzeptable Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite eins, während der gesamten Studiendauer und für zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. • Diagnostizierte Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der ILAE. Die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie soll auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem EEG basieren. Normale interiktale EEGs werden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllt, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte der Epilepsie. • Eine CT oder eine MRT innerhalb der letzten zehn Jahre, die eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschließt. • Unkontrollierte fokale Anfälle trotz Behandlung mit zumindest zwei verschiedenen AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre. • Während der sechswöchigen Prärandomisierungs-Phase fünf oder mehr fokale Anfälle (mit zwei oder mehr Anfällen innerhalb jeder der zwei dreiwöchigen Perioden) und ohne anfallsfreies 25-tägiges Intervall während der sechs Wochen, dokumentiert anhand eines durch einen Studienarzt validierten Anfallstagebuchs. Es zählen dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. • Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden. Nur eines dieser Medikamente darf eine Enzym-induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). • Patienten, die mit derselben Kombination von AEDs in stabiler Dosierung über einen Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins behandelt wurden. Falls eine neue Therapie mit anderer Kombination begonnen wurde, sollte diese in unveränderter Dosierung über zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins verabreicht worden sein. • Falls eine stabile Dosierung (nicht der notfallmäßige Gebrauch) eines Benzodiazepins für die Behandlung der Epilepsie (bzw. von Angstzuständen oder Schlafstörungen) verwendet wird, sollte sie seit einem Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins stabil verwendet worden sein. Wenn Benzodiazepine für die Behandlung von Epilepsie, Angstzuständen oder Schlafstörungen verwendet werden, werden sie als AED gezählt, so dass noch ein bis maximal zwei zusätzliche AEDs erlaubt sind. • Ein Vagus Nerv-Stimulator ist erlaubt, wenn er ≥5 Monate vor Visite eins implantiert wurde. Die Parameter des Stimulators konnten für einen Monat (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor der ersten Visite und darauf folgend im Studienverlauf nicht verändert werden. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaft, Stillzeit. • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien. • Vorliegen von ausschließlich einfach-fokalen Anfällen ohne motorische Symptome. • Vorliegen von primär generalisierten Epilepsien oder Anfällen wie Absencen und / oder myoklonischen Epilepsien. • Vorliegende oder frühere Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms. • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite eins. • Eine Häufung von Anfällen (Anfallscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten. • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte. • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z. B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes / der Studienärzte die Sicherheit der Patienten oder den Studienablauf gefährden könnten. • Geplanter und / oder vereinbarter epilepsiechirurgischer Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach Visite eins. Frühere, erfolglose chirurgische Eingriffe sind erlaubt. • Hinweis auf eine relevante akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme ALT und AST aufgrund der Medikation während der Studie sind erlaubt, wenn sie das Dreifache der ULN nicht überschreiten. • Hinweis auf eine relevante akute hämatologische Erkrankung: Anzahl weißer Blutzellen (WBC) ≤2.500/µl (2,59/l) und absolute Anzahl Neutrophile ≤1.000/µl (19/l). • Vorliegen einer klinisch relevanten EKG-Veränderung, einschließlich QTc-Verlängerung (>450msec). • Vorliegen einer psychotischen und /oder instabilen wiederkehrenden affektiven Störung, belegt durch die Einnahme von Neuroleptika oder Vorliegen eines Suizidversuchs innerhalb der letzten zwei Jahre. • Vorliegen einer progressiven Erkrankung des ZNS, einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte während ungefähr der letzten zwei Jahre. • Vorliegen von bekannten multiplen Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach Einnahme eines AED / von AEDs, einschließlich dermatologischen (z .B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischen oder organtoxischen Reaktionen. • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wird, muss dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und in stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tagen) vor Visite eins eingesetzt werden. Bei diesen Patienten darf unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem dreifachen des ULN, keine Anzahl weißer Blutkörperchen ≤ 2.500/µl (2,59/l), keine Thrombozyten unter 100.000/mm³ und kein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. Wenn Patienten zu einem früheren Zeitpunkt Felbamat erhielten, muss die Behandlung mindestens zwei Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins beendet worden sein. • Gleichzeitige Einnahme von Vigabatrin. Bei früherer Vigabatrin-Einnahme muss Vigabatrin etwa fünf Monate vor Visite eins abgesetzt worden sein, außerdem dürfen keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrisch nachweisbaren Gesichtfelddefekte aufgetreten sein. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins. • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden werden als einmaliger Gebrauch angesehen), zwei oder mehr Einnahmen innerhalb einer Ein-Monats-Periode vor Visite eins. • Jede Gegebenheit, die den Patienten nach Ansicht des Untersuchers untauglich für die Teilnahme an der Studie macht. **Länderspezifische Ausschlusskriterien:** • Deutschland: Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren, werden von der Studie ausgeschlossen. • Frankreich: Betreute Menschen werden entsprechend der französischen Rechtsverordnung (Personen unter Pflegschaft und Vormundschaft) ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Jacqueline A. French MD, New York NY, USA; 84 Untersuchungszentren in Australien, Österreich, Belgien, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Indien, Israel, Italien, den Niederlanden, Russland, Südafrika, Schweden, Großbritannien und den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventionsarm 1 8mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventionsarm 2 12mg/Tag <u>Gruppe 3</u> Placebo Die Studie bestand aus drei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: sechs Wochen, Patienten dokumentieren die Anfallshäufigkeit täglich in einem Tagebuch. Visite eins war für die Prärandomisierungs-Phase geplant. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 19 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von drei Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1 Schema: • Placebo • Perampanel 8mg/Tag

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Perampanel 12mg/Tag Die Doppelblind-Phase teilt sich in zwei Phasen, eine sechswöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase. In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen. Dosierung zum Start der Titrations-Phase: • Placebo: sechs Placebo-Tabletten • Perampanel 8mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 12mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg Tablette Während der sechswöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in den beiden Perampanel-Gruppen in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Placebo-Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Perampanel ausgetauscht, bis die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Dosis erreicht wurde. Die Visiten zwei bis fünf waren für die Titrations-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte der Patient nach Ermessen des Studienarztes mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden. In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs bis acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte der Patient nach Ermessen des Studienarztes mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden. **Nachbeobachtungs-Phase:** Dauer: vier Wochen Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausschieden oder diese beendet hatten, jedoch nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einer abschließenden Visite. Während der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten ihre jeweilige antiepileptische Medikation wie zu Studienbeginn (Baseline) und führten das Patiententagebuch weiter. Die Visite neun war für die Nachbeobachtungs-Phase geplant. Einnahme der Studienmedikation: Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Placebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf. Alle Tabletten wurden einmal täglich abends vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	**Primäre Zielkriterien:** Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS unter Berücksichtigung aller fokalen Anfälle in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	der Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase ermittelt. Die Häufigkeit der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite (von der ersten bis zur siebten Visite) und bei der Visite im Zusammenhang mit einem Studienabbruch ausgeteilt. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erhielten auch bei Visite acht ein Tagebuch. Ausgefüllte Tagebücher wurden bei jeder Visite von Visite zwei bis acht (bis Visite neun bei Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen) einbehalten. Zu dokumentieren waren: • alle einfach-fokalen Anfälle (mit oder ohne motorische Beteiligung) • alle komplex-fokalen Anfälle • alle sekundär generalisierten Anfälle Die Patienten wurden durch Fachpersonal instruiert. Die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurde das Patiententagebuch im Rahmen der ersten und zweiten Visite zusammen mit dem Patienten überprüft. Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage war für die EU-Zulassung das sekundäre Zielkriterium. Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) wurde über die Häufigkeit fokaler Anfälle in der Erhaltungs-Phase anhand des ITT AS, des ITT FAS und des ITT Analysis Sets for Responder Rate (ITT RRAS) ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen. **Sekundäre Zielkriterien:** Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS. Die Anzahl der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. Für die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Anzahl der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. **Explorative Zielkriterien:** • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von sekundär generalisierten Anfällen (engl. secondarily generalized seizures) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tage pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen auf Basis der Patiententagebücher.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75%). • Veränderung der Lebensqualität anhand des QOLIE-31-P. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die QOLIE-31-P Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten, die zu Studienbeginn 16 Jahre oder älter waren, ausgefüllt. Der QOLIE-31-P erfasst die Veränderung der Lebensqualität während der letzten vier Wochen. • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) auf Basis der Patiententagebücher. • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung des CGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhnag mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die Fragebögen zur Veränderung des CGI (CGIc) durch die Studienärzte ausgefüllt. • Veränderung des PGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhnag mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die jeweiligen Fragebögen zur Veränderung des PGI (PGIc) durch die Patienten ausgefüllt. • Auflistung der mittleren und medianen prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit der fokalen Anfälle und der 50% Responder-Rate pro Visite. • Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall während der Behandlung auf Basis der Patiententagebücher. • Zeit bis zur ersten 50% Response auf Basis der Patiententagebücher. **Sicherheitsvariablen:** • Erfassung gleichzeitig eingenommener Medikamente bei jederVisite • Erfassung gleichzeitig eingenommener AEDs bei jeder Visite • UEs wurden bei jeder Visite nach Visite eins abgefragt. • Compliance wurde bei jeder Visite nach Visite zwei abgefragt. • Messung der Vitalparameter, der Größe und des Gewichts bei jeder Visite. • Eine vollständige physische Untersuchung wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Eine vollständige neurologische Untersuchung wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Laboruntersuchungen wurden bei jeder Visite vorgenommen, außer bei Visite drei und vier. • Ein konventionelles EKG wurde bei der ersten, zweiten, achten und neunten Visite durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. **Pharmakokinetik:** • Die Plasmakonzentrationen der AEDs wurden bei jeder Visite gemessen, außer bei den Visiten drei bis fünf. • Die Plasmakonzentration von Perampanel wurde bei den Visiten sechs bis neun gemessen. **Erfassung der Studienabbruchgründe:** Es gab vier Fragebögen zum Therapieabbruch. Der erste Fragebogen wurde bei Visite zwei ausgefüllt. Der zweite Fragebogen wurde von Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, und Patienten, die zwischen Visite zwei und acht die Studie abbrachen, ausgefüllt. Der dritte Fragebogen wurde acht Tage (±2) nach Erhalt der letzten Dosis von Perampanel telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde bei der Visite in der Nachbeobachtungs-Phase abgefragt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung der zur Auswertung der Zielkriterien verwendeten Populationen und Analysis Sets: • Eine Änderung erfolgte mit einem Brief am 8. Januar 2009. Die Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization)“ zu berichten, um den Leitlinien der ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen. • Um den Anforderungen der FDA zu entsprechen, wird in diesem Studienbericht (und in den Berichten zu den anderen Phase-III Studien) die Beurteilung der Wirksamkeitsanalyse zur medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage über die gesamte Doppelblind-Phase auf Basis des ITT FAS im Vordergrund stehen. Trotzdem werden auch alle im Protokoll definierten Analysen im Studienbericht aufgeführt werden. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde erweitert. Die Auswertung wurde auf Basis der Daten von Patienten durchgeführt, die die Erhaltungs-Phase vollständig durchlaufen haben, und von Patienten, für die Daten von wenigstens 28 Tagen Behandlung vorlagen. • Die Auswertung des CGIc und des PGIc wurde dahingehend geändert, dass sie den Vergleich von Patienten, die sich deutlich oder sehr deutlich verbessert hatten, mit allen übrigen Patienten ermöglicht. Es gab eine globale Änderung des Protokolls („Amendment 01“- am 20. März 2009) zu einem Zeitpunkt, zu dem 109 Patienten bereits in die Studie aufgenommen worden waren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischer Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. Der Fragebogen zur Photosensitivität musste vom Patienten bei Visite acht oder bei der Visite im Zusamnnehang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden. • Klärung, dass das QT-Intervall zu korrigieren sei (QTc) und Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale EKG-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Die Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung“ zu berichten, um den Leitlinien der ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II Studien bei Epilepsiepatienten wurde angenommen, dass in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Placebo-Gruppe bei 10% und in der Gruppe der mit 8mg/Tag Perampanel behandelten Patienten bei 32% im ITT AS liegen wird. Dementsprechend hätte eine Fallzahl von 120 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des ITT AS eine Power von 83%, um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche Standardabweichung von 56%) zwischen Placebo und jeder mit Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 aufzudecken. Um den Patienten Rechnung zu tragen, die randomisiert, aber nicht in das ITT AS eingeschlossen werden, sollte die Fallzahl pro Behandlungsgruppe bei ca. 125 liegen. Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 120 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von 90%, um einen Unterschied der Behandlungen von 16% in der Responder-Rate (10% in der Placebo-Gruppe und 26% mit Perampanel-Behandlung) mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im Zwei-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie waren keine Interimanalysen vorgesehen. Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch hin aus Sicherheitsgründen oder aus persönlichen Gründen abbrechen. Aus folgenden Gründen konnten Patienten vom Studienarzt vorzeitig aus der Studie genommen werden: • schwerwiegendes oder nicht tolerierbares UE. • interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers oder des Sponsors die Studie beeinträchtigt oder den Patienten gefährdet hätte. • Wunsch des Patienten, des Untersuchers oder des Sponsors, sei es aus organisatorischen oder anderen Gründen. Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, wurden angehalten, auch die folgenden Visiten wahrzunehmen und die entsprechenden Fragebögen auszufüllen, in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		welchen die Gründe für den Studienabbruch dokumentiert wurden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mit Hilfe eines Pseudozufallszahlengenerator eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels IVRS. Vom Anbieter wurden nummerierte Behälter mit Studienmedikation bereitgestellt. Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen. Unterschiedliche einzunehmende Tablettenzahlen wurden durch Placebo-Tabletten ergänzt, so dass alle Patienten dieselbe Tablettenanzahl einnahmen. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sichergestellt werden konnte, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von fünfstelligen Medikationsnummern durch. Bei der Registrierung eines Patienten und nachdem die erste Visite erfolgreich durchlaufen war, fand eine Kontaktaufnahme des Untersucher oder eines Mitarbeiters mit dem IVRS zur Registrierung der Patienteninformationen statt. Die Randomisierung des Patienten erfolgte bei Visite zwei durch die Zuteilung einer Randomisierungsnummer durch das IVRS. Bei jedem geplanten Untersuchungstermin oder jeder Dosisanpassung nahm der Untersuchers mit dem IVRS Kontakt auf, um die Untersuchung oder die Dosisanpassung dokumentieren zu lassen, eine fünfstellige Medikationsnummer und / oder Abgabeinstruktionen zu erhalten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Eine Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt. Siehe auch Punkte 9 und 10. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung. Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall – Kein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS ausgewertet. Die Veränderung wurde sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Dabei wurde ein LOCF Ansatz gewählt. Die Baseline der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung wurden rang-transformiert. Es erfolgte eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) der rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten. Die primäre Maßzahl der Analyse ist der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartet unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet. Die Robustheit des Analyseergebnisses wurde mittels ANCOVA der log-transformierten Daten untersucht. Es wurde das gleiche statistische Modell für die log-transformierten Daten verwendet wie für rang-transformierte Daten. Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) wurde für das ITT AS, das ITT FAS und das ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Analyse der Reduktion der Anfallshäufigkeit bezogen auf die Baseline wurde dabei mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt. Ein geschlossenes, sequenzielles Testverfahren wurde angewandt, um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen. **Sekundäre Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Bei der Analyse wurden das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet. Die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS durchgeführt. Die Analyse erfolgte mittels

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer rang-transformierten ANCOVA mit beidseitigem Signifikanzniveau von 0,1. Die Behandlung und die gepoolten Länder dienten dem Modell als Faktoren und die rang-transformierte Anfallshäufigkeit der Prärandomisierungs-Phase als Kovariate. **Explorative Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Bei der Analyse wurden das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet. Der Anteil der anfallsfreien Tage pro 28 Tage bezogen auf die Baseline wurde anhand des ITT RAS analysiert. Zur Analyse wurde eine ANCOVA mit Behandlung und gepoolten Ländern als Faktoren und Anzahl der anfallsfreien Tage zur Baseline als Kovariate verwendet. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde anhand des ITT RAS ermittelt. Als Verfahren wurde Fischer's exakter Test verwendet. Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT FAS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme. Die Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfallshäufigkeit um 25% Inkremente / Dekremente pro 28 Tage erfuhren, wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests bezogen zur Baseline durchgeführt. (Basis für die Berechnung der 75% Responder-Rate). Die Veränderung des CGI wurde anhand des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Veränderung des PGI wurde anhand des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall wurde anhand des ITT FAS ermittelt. Die Dauer wurde über die Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS und des ITT FAS. Die Dauer bis zur ersten 50% Response-Rate wurde errechnet auf Basis des ITT FAS.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Anfallshäufigkeit und Responder-Rate auf Basis des ITT FAS durchgeführt: Deskriptive Statistik • Alter (<18, 18-64, ≥65 Jahre) • Geschlecht (M / F) • Herkunft (weiß / nicht weiß) • Land • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn Analyse mit unterschiedlichem AS: Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS und des ITT FAS. Die Dauer bis zur ersten 50% Response-Rate wurde errechnet auf Basis des ITT FAS.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Geplant waren 375 Patienten. Randomisiert wurden 389 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 386 Patienten (Auswertung der Sicherheitsdaten). Von diesen beendeten 321 Patienten die Studie. Im Full ITT Analysis Set wurden 386 Patienten berücksichtigt. **Beschreibung der Analyse-Sets** Das ITT FAS beinhaltete alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag. Das ITT AS beinhaltete randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Das ITT RRAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt wurden, die Studienmedikation erhielten und die während der Erhaltungs-Phase mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Erhaltungs-Phase vorlag. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen der Responder-Rate verwendet. Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation in der Doppelblind-Phase eingenommen hatten und die mindestens während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen verwendet. Das Per Protokoll Analysis Set for Responder Rate (PP RRAS) umfasste alle Patienten des RRAS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation eingenommen hatten und die mindestens während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet. Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set (MPP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden. Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set for Responder Rate (MPP RR AS) umfasste alle Patienten des RR AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden. Das Completer Analysis Set (CAS) umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und die gesamte Studiendauer bis zum Studienende durchlaufen hatten. Das Safety Set (SAS) umfasste alle Patienten, die randomisiert wurden, Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Untersuchung nach Behandlungsbeginn vorlag. **Placebo-Gruppe:** • 138 Patienten wurden randomisiert. • 136 Patienten erhielten Studienmedikation. • 136 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 135 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 125 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 125 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 116 Patienten wurden in das PP RRAS eingeschlossen. • 132 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 122 Patienten wurden in das MPP RRAS eingeschlossen. • 120 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 136 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. **8mg/Tag Perampanel-Gruppe:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 130 Patienten wurden randomisiert. • 129 Patienten erhielten Studienmedikation. • 129 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 126 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 118 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 116 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 108 Patienten wurden in das PP RRAS eingeschlossen. • 124 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das MPP RRAS eingeschlossen. • 108 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 129 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. **12mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • 121 Patienten wurden randomisiert. • 121 Patienten erhielten Studienmedikation. • 121 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 118 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 104 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 114 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 99 Patienten wurden in das PP RRAS eingeschlossen. • 118 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 102 Patienten wurden in das MPP RRAS eingeschlossen. • 93 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 121 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo-Gruppe:** • ein Patient wegen fehlender Compliance (ohne Behandlung). • ein Patient wegen Screening-Fehler (ohne Behandlung). • vier Patienten (2,9%) wegen UEs. • sechs Patienten (4,4%) wegen persönlicher Entscheidung. • ein Patient (<1%) wegen unzureichenden Therapieeffekts. • ein Patient (<1%) wegen fortschreitender Erkrankung. • vier Patienten (2,9%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **8mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • ein Patient wegen Unfähigkeit, die Prüfsubstanz zu schlucken (ohne Behandlung). • 11 Patienten (8,5%) wegen UEs. • sieben Patienten (5,4%) wegen persönlicher Entscheidung. • drei Patienten (2,3%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **12mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • ein Patient wegen Nicht-Erfüllen der Selektionskriterien (ohne Behandlung).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 23 Patienten (19,0%) wegen UEs. • vier Patienten (3,3%) wegen persönlicher Entscheidung. • ein Patient (<1%) wegen unzureichenden Therapieeffekts.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 20. Mai 2008 und dem 14. Januar 2011(Sperrung der Datenbank) durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

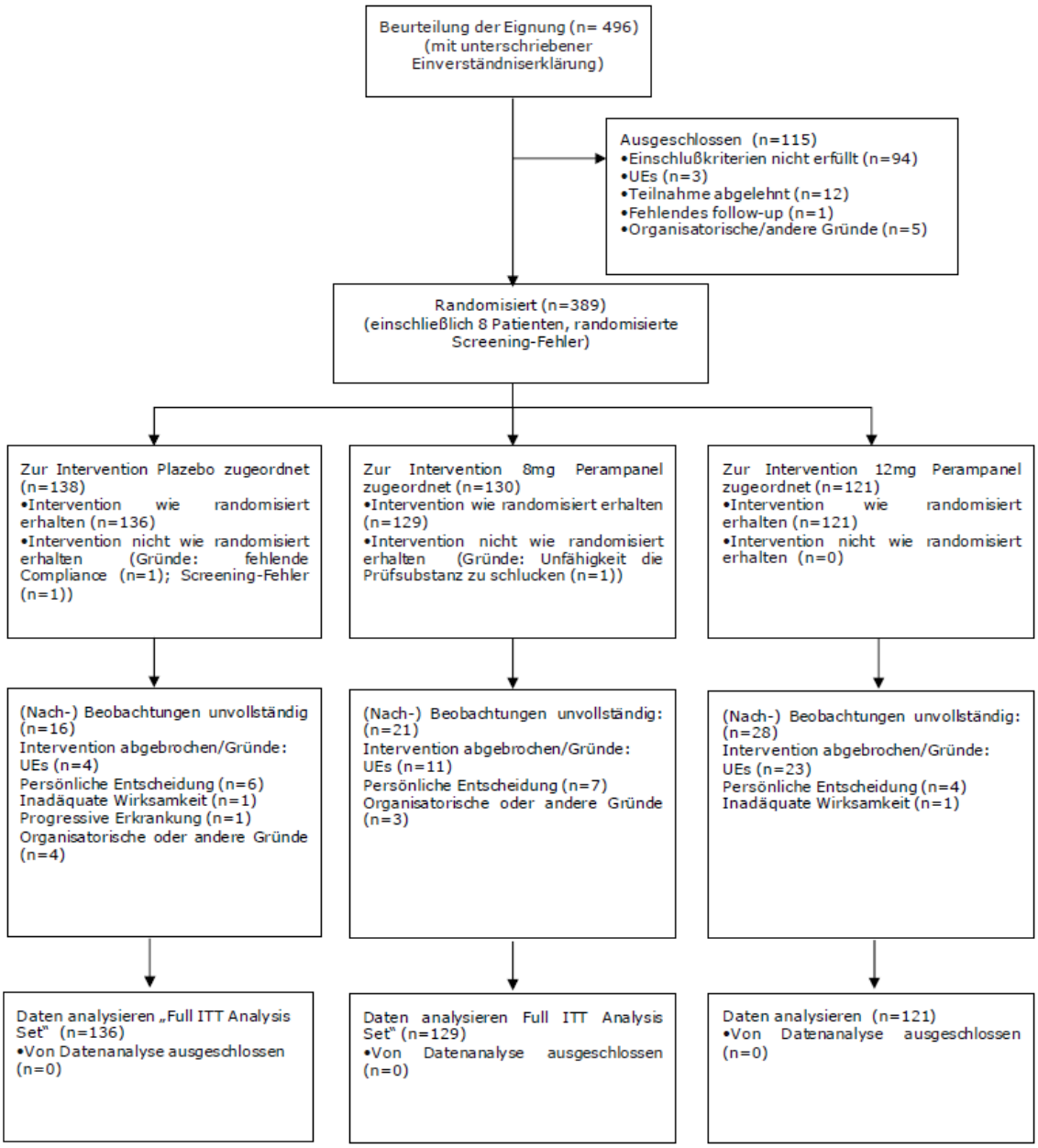


Abbildung 4-94 (Anhang): Patientenfluss in Studie 305

Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 306

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von drei verschiedenen Dosierungen von Perampanel (2mg, 4mg und 8mg pro Tag) als Zusatztherapie bei Epilepsiepatienten mit therapieresistenten fokalen Anfällen. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie mit Parallelgruppen unterschiedlicher Dosisstärke mit drei Phasen: Prärandomisierungs-Phase, Doppelblind-Phase, Nachbeobachtungs-Phase. Die Doppelblind-Phase ist in eine Titrations-Phase und eine Erhaltungs-Phase unterteilt. Zuteilungsverhältnisse: 1:1:1:1 für Behandlung mit Perampanel 2 mg täglich, Perampanel 4mg täglich, Perampanel 8mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Eine Änderung auf globaler Ebene wurde mit „Amendment 01“ am 20. März 2009 eingeleitet; zu diesem Zeitpunkt waren bereits 146 Patienten als Teilnehmer in die Studie aufgenommen worden: • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität und Entzugssymptome als explorative Endpunkte und Hinzufügen von Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. • Klärung, dass das QT-Intervall (QTc) zu korrigieren sei und Spezifikation, dass die nach „Bazett’s Correction Formula“ korrigierte QTc durch das zentrale EKG-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Definition des Studienendes als Datum der Schließung der Datenbank, um sicherzustellen, dass alle Daten nach der letzten Untersuchung des letzten Patienten gesammelt, gesichert und sorgfältig bereinigt waren. • Löschen der Textstelle, nach welcher die Patienten angehalten waren, die Sonnenexposition zu minimieren und Hinzufügen einer Textpassage, die den Patienten mit Hautveränderungen im Zusammenhang mit Lichtexposition empfahl, dies mit ihrem Arzt zu besprechen. • Klarstellung, wie die Ergebnisse des Drogenscreenings im Urin vom Untersucher gehandhabt werden sollten. • Spezifizierung, dass der Untersucher das Tagebuch zusammen mit den Patienten bei Visite eins und zwei begutachten sollte, um eine korrekte Klassierung der Anfälle sicherzustellen. • Anpassung des Alters für das Ausfüllen des QOLIE-31-P, zur Sicherung der Konsistenz mit bereits akzeptierten länder-spezifischen Änderungen. • Aufnahme von spezifischen Informationen über das Sicherheits-Monitoring durch das DMC. • Klarstellung, dass die mikroskopische Urinuntersuchung nur als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ungeplanter Wiederholungstest nach Ermessen des Untersuchers durchgeführt werden sollte. • Sieben länderspezifische Änderungen werden aufgeführt Amendments A bis G): • Deutschland (vor Einschluss des ersten Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre. • Deutschland (nach Einschluss von zwei Patienten): • Patienten, die ihre eigene Einverständniserklärung nicht selbst unterschreiben können, werden ausgeschlossen; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Spezifizierung, dass die Patienten für mindestens zwei Jahre mit mindestens zwei verschiedenen AEDs behandelt worden sein müssen; Ausschluss von Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren; den Studienteilnehmern ist das Autofahren verboten; Alter der Patienten, die den Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen müssen, wird von 16 auf 18 Jahre angehoben; die Bedingungen für den Studienabschluss werden definiert. • Bulgarien (nach Einschluss eines Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen. • Portugal (nach Einschluss von 13 Patienten): Klärung der Definition „Behandlungsresistenz“ in der Einleitung; Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 Jahre angehoben. • Litauen (nach Einschluss von zwei Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Revision des Einschlusskriteriums zur Verwendung von AEDs von „eins, zwei oder drei“ auf „zwei oder drei“; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 Jahre angehoben. • Indien (nach Einschluss von vier Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 Jahre angehoben. • China (nach Einschluss von 37 Patienten): Änderung der unteren Altersgrenze von 12 auf 18 Jahre; Klärung, dass Patienten beim Unterschreiben der Einverständniserklärung mindestens 18 Jahre alt sein müssen; Alter der Patienten, die den Fragebogen zum Einfluss auf die Lebensqualität QOLIE-31-P ausfüllen sollen, wird von 16 auf 18 Jahre angehoben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien	Bekannte Einschlusskriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten	• Vorliegende Einverständniserklärung, unterzeichnet vom Patienten oder dem gesetzlichen Vormund. In Deutschland darf die vorliegende Einverständniserklärung nur durch den Patienten unterzeichnet sein. • Patient ist zuverlässig und willens, während der Studiendauer verfügbar zu sein, fähig, Anfälle und UEs selbst zu dokumentieren oder durch einen Betreuer dokumentieren zu lassen. • Weibliche oder männliche Patienten, im Alter von 12 Jahren oder älter. In Deutschland, Bulgarien, Portugal, Litauen, Indien und China mussten die Patienten 18 Jahre oder älter sein. • Nicht-gebärfähige Frauen (operativ sterilisiert oder postmenopausal) und gebärfähige Frauen mit negativem Befund für die β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin bei Visite eins und negativem Schwangerschaftstest (Urin) bei Visite zwei. Einverständnis der gebärfähigen Frauen, sexuell abstinent zu sein oder zumindest eine akzeptable Methode der Kontrazeption zu verwenden, beginnend mit Visite eins, während der gesamten Studiendauer und für zwei Monate nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. • Diagnostizierte Epilepsie mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung entsprechend der Klassifikation der ILAE. Die Diagnose einer lokalisationsbezogenen Epilepsie soll auf der klinischen Vorgeschichte in Verbindung mit einem EEG basieren. Normale interiktale EEGs werden akzeptiert, wenn der Patient andere Diagnosekriterien erfüllt, wie zum Beispiel eine hinreichend belegte klinische Vorgeschichte der Epilepsie. • Eine CT oder eine MRT innerhalb der letzten zehn Jahre, die eine progressive Erkrankung als Ursache für die Epilepsie ausschließt. • Unkontrollierte fokale Anfälle trotz Behandlung, mit mindestestens zwei verschiedenen AEDs innerhalb der letzten ca. zwei Jahre. In Deutschland mussten die Patienten für mindestens zwei Jahre behandelt worden sein. • Während der sechswöchigen Prärandomisierungs-Phase fünf oder mehr fokale Anfälle (mit zwei oder mehr Anfällen innerhalb jeder der zwei dreiwöchigen Perioden) und ohne anfallsfreies 25-tägiges Intervall während der sechs Wochen, dokumentiert anhand eines durch einen Studienarzt validierten Anfallstagebuchs. Es zählen dabei nur einfach-fokale Anfälle mit motorischen Symptomen, komplex-fokale Anfälle und komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. • Patienten, die mit einem, zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden. Nur eines dieser Medikamente darf eine Enzym-induzierende Substanz sein (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Primidon). In Litauen mussten die Patienten mit zwei oder maximal drei zugelassenen AEDs in stabiler Dosierung behandelt werden. • Patienten, die mit der gleichen Kombination von AEDs in stabiler Dosierung über einen Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins behandelt wurden. Falls eine neue Therapie mit anderer Kombination begonnen wurde, sollte diese in unveränderter Dosierung über zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins verabreicht worden sein. • Falls eine stabile Dosierung (nicht der notfallmäßige Gebrauch)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eines Benzodiazepins für die Behandlung der Epilepsie (bzw. von Angstzuständen oder Schlafstörungen) verwendet wird, sollte sie seit einem Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins stabil verwendet worden sein. Wenn Benzodiazepine für die Behandlung von Epilepsie, Angstzuständen oder Schlafstörungen verwendet werden, werden sie als AED gezählt, so dass noch ein bis maximal zwei zusätzliche AEDs erlaubt sind. • Ein Vagus Nerv-Stimulator ist erlaubt, wenn er ≥5 Monate vor Visite eins implantiert wurde. Die Parameter des Stimulators konnten für einen Monat (oder nicht weniger als für 21 Tage) vor der ersten Visite und im darauf folgenden Studienverlauf nicht verändert werden. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Teilnahme an einer Studie mit Anwendung eines Entwicklungspräparates innerhalb eines Monats (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins oder innerhalb von etwa fünf Halbwertszeiten der dort untersuchten Substanz, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. • Schwangerschaft, Stillzeit. • Teilnahme an früheren Perampanel-Studien. • Vorliegen von ausschließlich einfach-fokalen Anfällen ohne motorische Symptome. • Vorliegen von primär generalisierten Epilepsien oder Anfällen wie Absencen und / oder myoklonischen Epilepsien. • Vorliegende oder frühere Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms. • Vorliegen eines Status epilepticus innerhalb von etwa 12 Monaten vor Visite eins. • Eine Häufung von Anfällen (Anfalllscluster), innerhalb derer einzelne Anfälle nicht mehr gezählt werden konnten. • Psychogene Anfälle in der Vorgeschichte. • Hinweis auf klinisch relevante Erkrankungen (z .B. kardiale, respiratorische, gastrointestinale oder Nieren-Erkrankungen), die nach Ansicht des Studienarztes die Sicherheit der Patienten oder den Studienablauf gefährden könnten. • Geplanter und / oder vereinbarter epilepsiechirurgischer Eingriff innerhalb von sechs Monaten nach Visite eins. Frühere, erfolglose chirurgische Eingriffe sind erlaubt. • Hinweis auf eine relevante akute Lebererkrankung. Stabile Erhöhungen der Leberenzyme ALT und AST aufgrund der Medikation während der Studie sind erlaubt, wenn sie das Dreifache des ULN nicht überschreiten. • Hinweis auf eine relevante akute hämatologische Erkrankung. WBC ≤2.500/µl (2,5⁹/l) und absolute Anzahl Neutrophile ≤1.000/µl (1⁹/l). • Vorliegen einer klinisch relevanten EKG-Veränderung, einschließlich QTc-Verlängerung (>450msec). • Vorliegen einer psychotischen und / oder instabilen wiederkehrenden affektiven Störung, belegt durch die Einnahme von Neuroleptika oder Vorliegen eines Suizidversuchs innerhalb der letzten zwei Jahre. • Vorliegen einer progressiven Erkrankung des ZNS, einschließlich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore. • Vorliegen einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte während ungefähr der letzten zwei Jahre. • Vorliegen von bekannten multiplen Allergien gegen Arzneimittel oder einer schwerwiegenden Reaktion nach Einnahme eines AED / von AEDs, einschließlich dermatologischen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom), hämatologischen oder organtoxischen Reaktionen. • Wenn Felbamat bereits in Zusatztherapie eingenommen wird, muss dies seit mindestens zwei Jahren der Fall sein und in stabiler Dosierung seit mindestens zwei Monaten (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins eingesetzt werden. Bei diesen Patienten darf unter Felbamat kein Leberfunktionstest über dem dreifachen des ULN, keine Anzahl weißer Blutkörperchen ≤ 2.500/µl (2,5⁹/l), keine Thrombozytenzahl unter 100.000/mm³ und kein anderes Anzeichen einer Leberfunktions- oder Knochenmarksstörung aufgetreten sein. Wenn Patienten zu einem früheren Zeitpunkt Felbamat erhielten, muss die Behandlung mindestens zwei Monate (oder nicht weniger als 49 Tage) vor Visite eins beendet worden sein. • Gleichzeitige Einnahme von Vigabatrin. Bei früherer Vigabatrin-Einnahme muss Vigabatrin mindestens etwa fünf Monate vor Visite eins abgesetzt worden sein, außerdem dürfen keine durch Vigabatrin verursachten klinisch signifikanten perimetrisch nachweisbaren Gesichtsfelddefekte aufgetreten sein. • Gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (mit Ausnahme zur Behandlung von Anfällen) innerhalb eines Monat (oder nicht weniger als 21 Tage) vor Visite eins. • Bei intermittierendem, notfallmäßigem Gebrauch von Benzodiazepinen (eine oder zwei Dosen über eine Periode von 24 Stunden werden als einmaliger Gebrauch angesehen), zwei oder mehr Einnahmen innerhalb einer Ein-Monats-Periode vor Visite eins. • Jede Gegebenheit, die den Patienten nach Ansicht des Untersuchers untauglich für die Teilnahme an der Studie macht. **Länderspezifische Ausschlusskriterien:** • Deutschland: Patienten, die durch behördliche oder gerichtliche Anordnung einer Institution anvertraut waren, werden von der Studie ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Gregory Krauss, Baltimore (USA) (Studienleiter). 116 Prüfzentren in 25 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventionsarm 1 2mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventionsarm 2 4mg/Tag <u>Gruppe 3</u> Interventionsarm 3 8mg/Tag <u>Gruppe 4</u> Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie bestand aus drei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: sechs Wochen, Patienten dokumentieren die Anfallshäufigkeit täglich in einem Tagebuch. Visite eins war für die Prärandomisierungs-Phase geplant. **Doppelblind-Phase:** Dauer: 19 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von vier Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1:1 Schema: • Placebo • Perampanel 2mg/Tag • Perampanel 4mg/Tag • Perampanel 8mg/Tag Die Doppelblind-Phase teilt sich in zwei Phasen, eine sechswöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase. In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierung. Dabei erhielten alle Patienten sechs Tabletten von identischem Aussehen. Dosierung zum Start der Titrations-Phase: • Placebo: sechs Placebo-Tabletten • Perampanel 2mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg Tablette • Perampanel 4mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus einePerampanel 2mg Tablette • Perampanel 8mg/Tag: fünf Placebo-Tabletten plus eine Perampanel 2mg Tablette Während der sechswöchigen Titrations-Phase wurde die Dosis von Perampanel in den drei Perampanel-Gruppen in 2mg Schritten pro Woche gesteigert. Dazu wurde jede Woche eine Placebo-Tablette gegen eine Tablette mit 2mg Perampanel ausgetauscht, bis die für die jeweilige Gruppe vorgesehene Dosis erreicht wurde. Die Visiten zwei bis fünf waren für die Titrations-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte der Patient nach Ermessen des Studienarztes mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden. In der Erhaltungs-Phase wurde durchgehend die beabsichtigte Dosis verabreicht, die am Ende der Titrations-Phase erreicht wurde. Die Visiten sechs bis acht waren für die Erhaltungs-Phase geplant. Im Falle des Auftretens von untolerierbaren UEs konnte der Patient nach Ermessen des Studienarztes mit der momentanen Dosierung weiterbehandelt oder auf eine zuvor vertragene Dosierung rückdosiert werden. **Nachbeobachtungs-Phase:** Dauer: vier Wochen Patienten, die frühzeitig aus der Doppelblind-Phase ausschieden oder die diese beendet hatten, nicht aber an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erschienen nach einer vierwöchigen Nachbeobachtungs-Phase zu einer abschließenden Visite. Während der Nachbeobachtungs-Phase erhielten die Patienten ihre jeweilige antiepileptische Medikation wie zu Studienbeginn (Baseline)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und führten das Patiententagebuch weiter. Visite neun war für die Nachbeobachtungs-Phase geplant. Einnahme der Studienmedikation: Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Placebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf. Alle Dosierungen wurden einmal täglich abends vor dem Zubettgehen mit Nahrung eingenommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** Mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Der Endpunkt wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS unter Berücksichtigung aller fokalen Anfälle in der Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase ermittelt. Die Häufigkeit der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. Alle Patienten oder deren Betreuer mussten während der gesamten Studiendauer täglich in einem Patiententagebuch die Zahl und den Typ der aufgetretenen Anfälle dokumentieren. Die Tagebücher wurden bei jeder Visite (von der ersten bis zur siebten Visite) und bei der Visite in Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgeteilt. Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen, erhielten auch bei Visite acht ein Tagebuch. Ausgefüllte Tagebücher wurden bei jeder Visite von Visite zwei bis acht (bis Visite neun bei Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen) einbehalten. Zu dokumentieren waren: • alle einfach-fokalen Anfälle (mit oder ohne motorische Beteiligung) • alle komplex-fokalen Anfälle • alle sekundär generalisierten Anfälle Die Patienten wurden durch Fachpersonal instruiert. Die korrekte Führung des Tagebuchs wurde kontrolliert. Um eine korrekte Klassifizierung der Anfälle zu gewährleisten, wurde das Patiententagebuch im Rahmen der ersten und zweiten Visite zusammen mit dem Patienten überprüft. Die mediane und mittlere prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage war für die EU-Zulassung das sekundäre Zielkriterium. Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) wurde über die Häufigkeit von Anfällen in der Erhaltungs-Phase anhand des ITT AS, des ITT FAS und des ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Responder-Rate war das primäre Zielkriterium für die EU-Zulassung und das oberste sekundäre Zielkriterium bei anderen Zulassungen. Die Anzahl der Anfälle wurde wiederum den Patiententagebüchern entnommen. **Sekundäre Zielkriterien:** Mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tage während der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS. Die Anzahl der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. Für die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Anzahl der Anfälle wurde den Patiententagebüchern entnommen. **Explorative Zielkriterien:** • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage von sekundär generalisierten Anfällen (engl. secondarily generalized seizures) auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der Anzahl anfallsfreier Tagen pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichen auf Basis der Patiententagebücher. • 75% Responder-Rate (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage um ≥75%). • Veränderung der Lebensqualität anhand des QOLIE-31-P. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die QOLIE-31-P Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten, die zu Studienbeginn 16 Jahre oder älter waren, ausgefüllt. Der QOLIE-31-P erfasst die Veränderung der Lebensqualität während der letzten vier Wochen. • Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) auf Basis der Patiententagebücher. • Responder-Rate bei sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) auf Basis der Patiententagebücher. • Prozentualer Anteil der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage auf Basis der Patiententagebücher. • Veränderung der CGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhand mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die Fragebögen zur Veränderung des CGI (CGIc) durch die Studienärzte ausgefüllt. • Veränderung des PGI. Bei Visite zwei und acht und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch wurden die jeweiligen Fragebögen zur Veränderung des PGI (PGIc) durch die Patienten ausgefüllt. • Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall während der Behandlung auf Basis der Patiententagebücher. • Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur ersten 50% Response auf Basis der Patiententagebücher. **Sicherheitsvariablen:** • Erfassung gleichzeitig eingenommener Medikamente bei jeder Visite. • Erfassung gleichzeitig eingenommener AEDs bei jeder Visite. • UEs wurden bei jeder Visite nach Visite eins abgefragt. • Compliance wurde bei jeder Visite nach Visite zwei abgefragt. • Messung der Vitalparameter, der Größe und des Gewichts bei jeder Visite. • Eine vollständige physische Untersuchung wurde bei den Visiten eins, zwei, acht und neun durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Eine vollständige neurologische Untersuchung wurde bei den Visiten, zwei, acht und neun durchgeführt sowie bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch. • Laboruntersuchungen wurden bei jeder Visite vorgenommen, außer bei den Visiten drei und vier. • Ein konventionelles EKG wurde bei den Visiten eins, zwei, fünf, sieben, acht, neun und bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt. **Pharmakokinetik:** • Die Plasmakonzentrationen der AEDs wurden bei jeder Visite gemessen, außer bei den Visiten drei bis fünf. • Die Plasmakonzentration von Perampanel wurde bei den Visiten sechs bis neun gemessen. **Pharmakogenetische Untersuchung:** Nur Patienten, für die eine Einverständniserklärung für eine pharmakogenomische Analyse vorlag, nahmen an diesem Studienabschnitt teil. Eine Blutprobe (9ml) wurde von jedem Patienten bei Visite acht oder zum Zeitpunkt des früheren Ausscheidens mit dem Zweck einer genomischen DNA-Extraktion entnommen. Die extrahierte DNA wurde umgehend anonymisiert, d.h., es war keine Verknüpfung zwischen Blutprobe und individuellem Patienten möglich. Es war geplant, die DNA-Proben zu nutzen, um daraus den Genotypen des Patienten oder die Sequenz einer gewissen Anzahl an Genen oder nicht-kodierten regulatorischen Abschnitten zu bestimmen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, genetische Faktoren zu identifizieren, die die Pharmakokinetik von Perampanel, das therapeutische Ansprechen oder die Anfälligkeit für Epilepsie beeinflussen können. Jedoch wurden keine pharmakogenomischen Analysen durchgeführt oder sind geplant. **Erfassung der Studienabbruchgründe:** Es gab vier Fragebögen zu Entzugssymptomen. Der erste Fragebogen wurde bei Visite zwei ausgefüllt. Der zweite Fragebogen wurde von Patienten, die nicht an der offenen Anschlussstudie teilnahmen und Patienten, die zwischen Visite zwei und acht die Studie abbrachen zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie ausgefüllt. Der dritte Fragebogen wurde acht Tage (±2) nach Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation telefonisch abgefragt. Der vierte Fragebogen wurde bei der Visite in der Nachbeobachtungs-Phase ausgefüllt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung der zur Auswertung der Zielkriterien verwendeten Populationen und Analysis Sets: • Eine Änderung erfolgte mit einem Brief am 8 Januar 2009. Die Studienzentren wurden instruiert, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung (engl. complex partial seizures with secondary generalization)“ zu berichten, um den Leitlinien der ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen. • Um den Anforderungen der FDA zu entsprechen, wird in diesem Studienbericht (und in den Berichten zu den anderen Phase-III Studien) die Beurteilung der Wirksamkeitsanalyse zur medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen pro 28 Tage über die gesamte Doppelblind-Phase auf Basis der ITT FAS Population im Vordergrund stehen. Trotzdem werden auch alle im Protokoll definierten Analysen im Studienbericht aufgeführt werden. • Das Compliance-Kriterium für Patienten, die in das PP AS aufgenommen wurden, wurde von 80% auf 75% der Einnahme der Studienmedikation geändert, um den Einschluss von Patienten zu ermöglichen, deren Compliance knapp unter 80% lag. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten mit Anstieg / Abnahme (in 25% Schritten) der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS durchgeführt, jedoch nicht für alle randomisierten Patienten, da es sich um eine explorative Variable handelt und der Unterschied zwischen beiden Sets lediglich 12 Patienten ist. • Die Auswertung des prozentualen Anteils der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde erweitert. Die Auswertung wurde auf Basis der Daten von Patienten durchgeführt, die die Erhaltungs-Phase vollständig durchlaufen haben, und von Patienten, für die Daten von wenigstens 28 Tagen Behandlung in der Erhaltungs-Phase vorlagen. • Die Auswertung des CGIc und des PGIc wurde dahingehend geändert, dass sie den Vergleich von Patienten, die sich deutlich oder sehr deutlich verbessert hatten, mit allen übrigen Patienten ermöglicht. Es gab eine grundsätzliche Änderung des Protokolls („Amendment 01“ am 20 März 2009) zu einem Zeitpunkt, zu dem 146 Patienten bereits in die Studie aufgenommen worden waren: • Zusätzliche Untersuchung von Photosensitivität, Entzugssymptome und pharmakogenomischen Tests als explorative Endpunkte und Hinzufügen der Fragebögen zu Photosensitivität und Entzugssymptomen zur Liste der zu untersuchenden Sicherheitsparameter. Der Fragebogen zur Photosensitivität musste vom Patienten bei Visite acht oder bei der Visite im Zusammenhang mit einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden. • Klärung, dass das QT-Intervalls zu korrigieren sei (QTc) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Spezifikation, dass die nach „Bazett's Correction Formula" korrigierte QTc durch das zentrale EKG-Labor an den Untersucher gemeldet wird. • Die Studienzentren wurden angewiesen, alle sekundär generalisierten Anfälle (einfach wie auch komplex) unter dem Oberbegriff „komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung" zu berichten, um den Leitlinien der ILAE zur Vollständigkeit der Daten zu entsprechen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Ergebnissen aus Phase-II Studien bei Epilepsiepatienten wurde angenommen, dass in der Erhaltungs-Phase im Vergleich zur Prärandomisierungs-Phase die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage in der Placebo-Gruppe bei 10%, in der Gruppe der mit 8mg/Tag Perampanel behandelten Patienten bei 32% und in der 4mg/Tag Perampanel-Gruppe bei 26% im ITT AS liegen wird. Dementsprechend hätte eine Fallzahl von 162 Patienten in jeder Behandlungsgruppe des ITT AS eine Power von 92%, um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche Standardabweichung von 56%) zwischen Placebo und der mit 8mg/Tag Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05 aufzudecken. Diese Gruppengröße von 162 entspricht einer Power von 71%, im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanz-Niveau von 0,05, um eine Behandlungsdifferenz von 16% zwischen Placebo und 4mg/Tag Perampanel aufzudecken. Um den Patienten Rechnung zu tragen, die randomisiert, aber nicht in das ITT AS eingeschlossen werden, sollte die Fallzahl pro Behandlungsgruppe bei ca. 170 liegen. Basierend auf der veranschlagten Fallzahl von 162 Patienten pro Behandlungsgruppe hatte die Studie eine Power von 96%, um einen Unterschied der Behandlungen von 16% in der Responder-Rate (10% in der Placebo-Gruppe und 26% mit Perampanel 8mg/Tag) mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im Zwei-Gruppen-Vergleich mit dem Chi-Quadrat-Test aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Im Rahmen der Studie waren keine Interimanalysen vorgesehen. Patienten konnten die Studie jederzeit auf eigenen Wunsch hin aus Sicherheitsgründen oder aus persönlichen Gründen abbrechen. Aus folgenden Gründen konnten Patienten vom Studienarzt vorzeitig aus der Studie genommen werden: • schwerwiegendes oder nicht tolerierbares unerwünschtes Ereignis. • interkurrente Erkrankung, die nach Ansicht des Untersuchers oder des Sponsors die Studie beeinträchtigt oder den Patient gefährdet hätte. • Wunsch des Patienten, des Untersuchers oder des Sponsors, sei es aus administrativen oder anderen Gründen. Patienten, welche die Einnahme der Studienmedikation vorzeitig beendeten, wurden angehalten auch die folgenden Visiten wahrzunehmen und die entsprechenden Fragebögen auszufüllen, in welchen die Gründe für den Studienabbruch dokumentiert wurden.
8	Randomisierung,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der zufälligen Zuteilung erfolgte über ein Computerprogramm, welches mit Hilfe eines Pseudozufallszahlengenerators eine Liste an Zufallszahlen generierte. Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker überprüft und nach Genehmigung verschlossen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mit Zuteilung von Medikationsnummern mittels eines interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System; IVRS). Vom Anbieter wurden nummerierte Behälter mit Studienmedikation bereitgestellt. Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen. Unterschiedliche einzunehmende Tablettenzahlen wurden durch Placebo-Tabletten ergänzt, so dass alle Patienten dieselbe Tablettenanzahl einnahmen. Die Geheimhaltung der Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde ein IVRS verwendet, mit dem sichergestellt werden konnte, dass die Gruppenzuteilung weder reproduzierbar noch vorhersehbar war. Diese führte die zentrale computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe anhand von fünfstelligen Medikationsnummern durch. Bei der Registrierung eines Patienten und nachdem die erste Visite erfolgreich durchlaufen war, fand eine Kontaktaufnahme des Untersuchers oder eines Mitarbeiters mit dem IVRS zur Registrierung der Patienteninformationen statt. Die Randomisierung des Patienten erfolgte bei Visite zwei durch die Zuteilung einer Randomisierungsnummer durch das IVRS. Bei jedem geplanten Untersuchungstermin oder jeder Dosisanpassung nahm der Untersucher mit dem IVRS Kontakt auf, um die Untersuchung oder die Dosisanpassung dokumentieren zu lassen, eine fünfstellige Medikationsnummer und / oder Abgabeinstruktionen zu erhalten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Eine Verblindung von Patienten, Studienpersonal und Mitarbeitern des Sponsors war sichergestellt. Siehe auch Punkte 9 und 10. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung. Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Möglichkeit der Entblindung via IVRS nur im Notfall – Kein Behandlungscode wurde geöffnet, bevor die Datenbank geschlossen war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Entfällt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die Responder-Rate bei Anfällen fokalen Ursprungs (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage um ≥50%) wurde für das ITT AS, das ITT FAS und das ITT RRAS ermittelt. Die Analyse wurde auf Anraten der EMA für die Erhaltungs-Phase durchgeführt. Die Analyse der Reduktion der Anfallshäufigkeit bezogen auf die Baseline wurde dabei mittels eines für die gepoolten Länder adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt. Ein geschlossenes, sequenzielles Testverfahren wurde angewandt um den sog. „family-wise“ Typ-I-Fehler bei den Analysen der primären Zielvariablen für Mehrfachmessungen zu beherrschen. Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von Anfällen fokalen Ursprungs pro 28 Tage wurde auf Basis des ITT AS und des ITT FAS ausgewertet. Die Veränderung wurde sowohl über die Erhaltungs-Phase der Doppelblind-Phase als auch über die gesamte Doppelblind-Phase analysiert. Dabei wurde ein LOCF Ansatz gewählt. Die Baseline der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage und die prozentuale Veränderung pro 28 Tage während der Behandlung wurden Rang-transformiert. Es erfolgte eine ANCOVA der Rang-transformierten prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, bei der die Behandlung und die gepoolten Länder als Faktoren und der Rang-transformierte Ausgangswert der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage als Kovariate dienten. Die primäre Maßzahl der Analyse ist der Median, da die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit eine erwartet unregelmäßige Verteilung annahm. Zum besseren Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen wurden der Hodges-Lehmann Schätzer und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlungseffekte gebildet. Die Robustheit des Analyseergebnisses wurde mittels ANCOVA der log-transformierten Daten untersucht. Es wurde das gleiche statistische Modell für die log-transformierten Daten verwendet, wie für Rang-transformierte Daten. **Sekundäre Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Bei der Analyse wurden das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet. Die Dosis-Wirkungsanalyse der Anfallshäufigkeit wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS durchgeführt. Die Analyse erfolgte mittels einer rang-transformierten ANCOVA mit beidseitigem Signifikanzniveau von 0,1. Die Behandlung und die gepoolten Länder dienten dem Modell als Faktoren und die rang-transformierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anfallshäufigkeit der Prärandomisierungs-Phase als Kovariate. **Explorative Zielkriterien:** Die mediane und mittlere prozentuale Änderung der Gesamthäufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Bei der Analyse wurden das gleiche Modell und die gleiche Methodik wie bei der Analyse der medianen und mittleren prozentualen Änderung der Gesamthäufigkeit fokaler Anfälle pro 28 Tage angewendet. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Anfallsfreiheit erreichten, wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde Fischer's exakter Test verwendet. Der Anteil der anfallsfreien Tage pro 28 Tage bezogen auf die Baseline wurde anhand des ITT AS analysiert. Zur Analyse wurde eine ANCOVA mit Behandlung und gepoolten Ländern als Faktoren und Anzahl der anfallsfreien Tage zur Baseline als Kovariate verwendet. Der Anteil der Patienten, die eine Reduktion oder einen Anstieg der Anfallshäufigkeit um 25% Inkremente / Dekremente pro 28 Tage erfuhren, wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS analysiert. Die Analyse wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests bezogen zur Baseline durchgeführt. (Basis für die Untersuchung der 75% Responder-Rate). Die Ergebnisse des QOLIE-31-P wurden anhand des ITT AS ermittelt. Die Zusammenfassung der Ergebnisse umfasst deskriptive Statistik, Auflistung, Korrelation und Balkendiagramme. Unterschiede in der Responder-Rate bei komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von komplex-fokalen Anfällen und sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Unterschiede in der Responder-Rate der sekundär generalisierten Anfälle (definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit von sekundär generalisierten Anfällen pro 28 Tage um ≥50%) wurde anhand des ITT AS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Veränderung des CGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Veränderung des PGI wurde anhand des ITT AS und des ITT FAS ermittelt. Als Verfahren wurde ein für die gepoolten Länder adjustierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet. Die Dauer bis zum ersten, dritten, sechsten, neunten und zwölften Anfall wurde anhand des ITT AS ermittelt. Die Dauer wurde über die Kaplan-Meier-Methode berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für Anfallshäufigkeit und Responder-Rate auf Basis des ITT AS durchgeführt: Deskriptive Statistik • Alter (<18, 18-64, ≥65 Jahre) • Geschlecht (M / F)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Herkunft (weiß / nicht weiß) • Land • Anzahl an AEDs bei Behandlungsbeginn Analyse mit unterschiedlichem AS: Die Zusammenfassung der medianen und mittleren prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit und die Responder-Rate pro Visite wurden aufgeführt auf Basis des ITT AS. Die Dauer bis zur ersten 50% Response wurde errechnet auf Basis des ITT AS.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Geplant waren 680 Patienten. Randomisiert wurden 712 Patienten. Zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhielten 712 Patienten (Auswertung der Sicherheitsdaten). Von diesen beendeten 623 Patienten die Studie. Im Full ITT Analysis Set wurden 705 Patienten berücksichtigt. **Beschreibung der Analyse-Sets** Das ITT FAS beinhaltete alle randomisierten Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Doppelblind-Phase vorlag. Das ITT AS beinhaltete randomisierte Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhielten und von denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Das ITT RRAS umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt wurden, die Studienmedikation erhielten und die während der Erhaltungs-Phase mindestens eine Dosis Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Erhaltungs-Phase vorlag. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen der Responder-Rate verwendet. Das Per Protokoll Analysis Set (PP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokoll-Abweichungen bekannt waren, die zu mindestens 80% der Studienmedikation eingenommen hatten und die mindestens während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Dieses Set wurde ausschließlich für Sensitivitätsanalysen verwendet. Das modifizierte Per Protokoll Analysis Set (MPP AS) umfasste alle Patienten des ITT AS, für die keine schwerwiegenden Protokollabweichungen, die das Ergebnis zur Wirksamkeit hätten beeinflussen können, bekannt waren, die zu mindestens 80% während der Doppelblind-Phase die Studienmedikation eingenommen hatten und die zumindest während 50% der Prärandomisierungs-Phase und der Doppelblind-Phase das Patiententagebuch ausgefüllt hatten. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Definition der Protokollabweichungen war strikter gewählt für das PP AS als für das MPP AS, wodurch weniger Patienten ausgeschlossen wurden. Das Completer Analysis Set (CAS) umfasste alle Patienten, die einer behandelten Gruppe zugeteilt waren, die Studienmedikation erhalten hatten und die die gesamte Studiendauer bis zum Studienende durchlaufen hatten. Das Safety Set (SAS) umfasst alle Patienten die randomisiert wurden, Studienmedikation eingenommen hatten und für die mindestens eine sicherheitsrelevante Untersuchung nach Behandlungsbeginn vorlag. Placebo-Gruppe: • 187 Patienten wurden randomisiert. • 185 Patienten erhielten Studienmedikation. • 184 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 182 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 174 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 168 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 177 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 166 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 185 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. 2mg/Tag Perampanel-Gruppe: • 180 Patienten wurden randomisiert. • 180 Patienten erhielten Studienmedikation. • 180 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 177 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 169 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 169 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 176 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 154 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 180 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. 4mg/Tag Perampanel-Gruppe: • 174 Patienten wurden randomisiert. • 172 Patienten erhielten Studienmedikation. • 172 Patienten wurden in das ITT FAS eingeschlossen. • 168 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 163 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 160 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 165 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 158 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 172 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. 8mg/Tag Perampanel-Gruppe:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 171 Patienten wurden randomisiert. • 169 Patienten erhielten Studienmedikation. • 169 Patienten wurden in die ITT FAS eingeschlossen. • 166 Patienten wurden in das ITT AS eingeschlossen. • 156 Patienten wurden in das ITT RRAS eingeschlossen. • 153 Patienten wurden in das PP AS eingeschlossen. • 164 Patienten wurden in das MPP AS eingeschlossen. • 145 Patienten wurden in das CAS eingeschlossen. • 169 Patienten wurden in das SAS eingeschlossen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo-Gruppe:** • sechs Patienten (3,2%) wegen UEs. • acht Patienten (4,3%) wegen persönlicher Entscheidung. • vier Patienten (2,2%) wegen Lost to Follow-up. • ein Patient (<1%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **2mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • 10 Patienten (5,6%) wegen UEs. • neun Patienten (5,0%) wegen persönlicher Entscheidung. • ein Patient (<1%) wegen Lost to Follow-up. • drei Patienten (1,7%) wegen unzureichenden Therapieeffeks. • drei Patienten (1,7%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **4mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • fünf Patienten (2,9%) wegen UEs. • acht Patienten (4,7%) wegen persönlicher Entscheidung. • ein Patient (<1%) wegen administrativer oder anderer Gründe. **8mg/Tag Perampanel-Gruppe:** • 11 Patienten (6,5%) wegen UEs. • acht Patienten (4,7%) wegen persönlicher Entscheidung. • ein Patient (<1%) wegen Lost to Follow-up. • ein Patient (<1%) wegen unzureichenden Therapieeffekts. • drei Patienten (1,8%) wegen administrativer oder anderer Gründe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 04. August 2008 und dem 21. Juli 2010 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

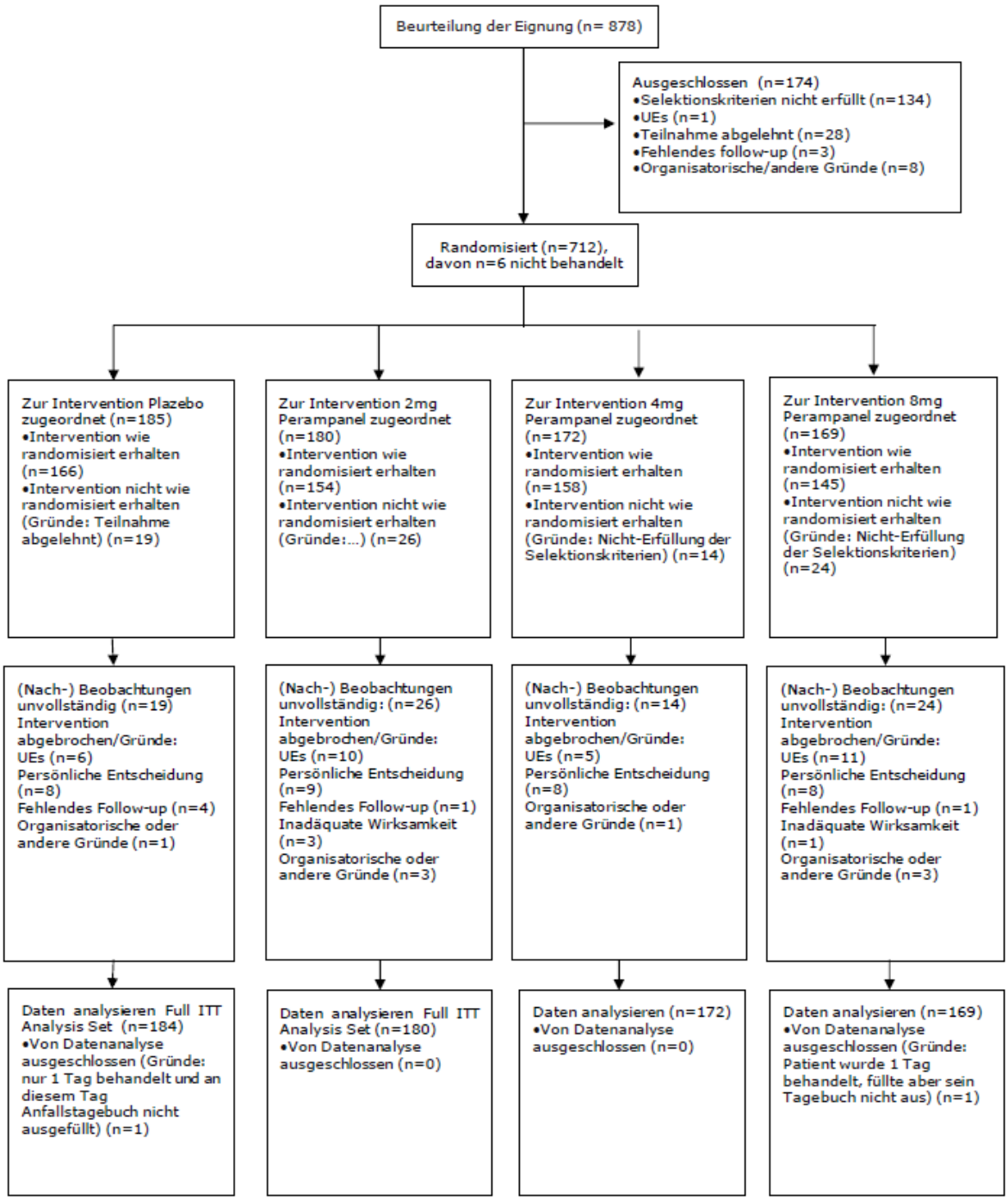


Abbildung 4-95 (Anhang): Patientenfluss in Studie 306

Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 335

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie für Patienten mit refraktären partiellen Anfällen aus dem asiatisch-pazifischen Raum. Das sekundäre Studienziel war die Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel bei diesen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Vergleichsstudie. Es zwei Phasen: 6-wöchige Baseline-Phase und ein 10-wöchige Doppelblind-Phase. Die Doppelblind-Phase war in eine 6-wöchige Titrationsphase und eine 13-wöchige Erhaltungsphase unterteilt. Zuteilungsverhältnis: 1:1:1:1 für die Behandlung mit Perampanel 4 mg/8 mg/12 mg täglich und Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten ≥12 Jahre • Diagnose: refraktäre partiell auftretende Krampfanfälle Mit /ohne sekundären generalisierten Krampfanfällen gemäß der Klassifikation „International League Against Epilepsy Classification of Epileptic Seizures“ 1981 • Unkontrollierte refraktär partiell auftretende Krampfanfälle trotz der Einnahme ≥ 2 Antiepileptika innerhalb der letzten 2 Jahre. • ≥ 5 partielle Anfälle pro 6-Wochen-Periode (mit zwei oder mehr partiellen Anfällen pro jeder 3-Wochen-Periode) und keine 25-tägige anfallsfreie Periode während der 6-wöchigen Baseline-Periode • Behandlung mit einer stabilen Dosis von 1-3 AEDs. Nur ein induzierender AED war erlaubt (definiert als Carbamazepin, Phenytoin oder Oxcarbazepin). • -Ein Vagusnervstimulator war erlaubt, aber er muss seit ≥5 Monaten implantiert sein <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Jede klinisch signifikante medizinische oder psychiatrische Erkrankung – Nachweis einer signifikanten aktiven Lebererkrankung; stabile Erhöhungen der Leberenzyme, der Alanin-Aminotransferase und der Aspartat-Aminotransferase waren zulässig, wenn sie weniger als das Dreifache der oberen Grenze des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Normalbereichs betrugen – Nachweis einer signifikanten aktiven hämatologischen Erkrankung; Anzahl der weißen Blutkörperchen ≤2.500/µL oder eine absolute Neutrophilenzahl ≤1.000/µL – Vorhandensein einer psychotischen Störung(en) und/oder einer instabilen rezidivierenden affektiven Störung(en), die durch die Einnahme von Antipsychotika oder einen Suizidversuch innerhalb der letzten 2 Jahre nachgewiesen wurde(n) • Ein verlängertes QT-Intervall oder ein herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc), definiert als >450 msec (zwei- oder dreimal), nachgewiesen durch ein wiederholtes (dreimaliges) Elektrokardiogramm • Vorliegen einer progressiven Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), einschließlich degenerativer ZNS-Erkrankungen und progressiver Tumore • Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholabhängigkeit innerhalb der letzten 2 Jahre • Schwangere, Stillende oder Personen im gebärfähigen Alter, die keine zugelassenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden • Behandlung mit – Perampanel in einer früheren Studie – Jedes andere Prüfpräparat, das innerhalb des letzten Monats oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten nach dem vorherigen Prüfpräparat getestet wurde, je nachdem, was länger ist – Felbamat: wenn Felbamat als begleitendes AED verwendet wurde, nahmen die Probanden es mindestens 2 Jahre lang ein (mit einer stabilen Dosis für 2 Monate) – Vigabatrin als begleitender AED, Vigabatrin innerhalb der letzten 5 Monate und Nachweis einer Vigabatrin-assoziierten klinisch signifikanten Anomalie in einem visuellen Perimetrie-Test – Intermittierende Notfall-Benzodiazepine zwei oder mehr Mal im letzten Monat • Vorgeschichte von – Anfallshäufungen – Lennox-Gastaut-Syndrom – Nur nicht-motorische einfache partielle Anfälle – Primäre generalisierte Anfälle – Status epilepticus in den letzten 12 Monaten – Psychogene Anfälle in den letzten 5 Jahren • Geplante epilepsiechirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 6 Monate • Jede klinisch bedeutsame Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Probanden beeinträchtigen oder die Beurteilung der Studie beeinträchtigen könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 Interventions-Arm 1 4 mg/Tag Gruppe 2 Interventions-Arm 2 8 mg/Tag Gruppe 3 Interventions-Arm 2 12 mg/Tag Gruppe 4 Placebo Die Studie bestand aus drei Phasen: **Prärandomisierungs-Phase:** Dauer: sechs Wochen, Patienten dokumentierten die Anfallshäufigkeit täglich in einem Tagebuch. Visite eins war für die Prärandomisierungs-Phase geplant. **Doppelblinde-Phase:** Dauer: 19 Wochen Randomisierte Zuteilung der Patienten zu einer von drei Behandlungsgruppen nach einem 1:1:1:1 Schema: • Perampanel 4 mg/Tag • Perampanel 8 mg/Tag • Perampanel 12 mg/Tag • Placebo Die Doppelblind-Phase teilte sich in zwei Phasen, eine 6-wöchige Titrations-Phase und eine 13-wöchige Erhaltungs-Phase. In der Titrations-Phase erhielten die Patienten die Studienmedikation in wöchentlich ansteigender Dosierung in 2 mg-Schritten. Dabei erhielten alle Patienten Tabletten von identischem Aussehen. In der 13-wöchigen Erhaltungsphase erhielten die Patienten weiterhin die Dosis, die während der Titrationsphase erreicht wurde. Einnahme der Studienmedikation: Perampanel wurde in Form von Tabletten zu 2mg verabreicht, die Placebo-Tabletten wiesen ein identisches Aussehen auf.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Zielkriterien:** • prozentuale Veränderung der POS-Häufigkeit innerhalb von 28 Tagen (Doppelblind-Phase vs. Baseline). **Sekundäre Zielkriterien:** • 50% Responder-Rate (Prozentsatz der Patienten mit einer ≥50%igen Reduktion der POS-Häufigkeit während der Erhaltungsphase vs. Baseline) • prozentuale Veränderung der komplexen partiellen (CP) + SG und SG-Anfallshäufigkeit und CGIC. **Explorative Zielkriterien:** • Anfallsfreiheitrate (Prozentsatz der Patienten mit einer 100%igen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Reduktion der POS-Häufigkeit während der Erhaltungsphase vs. Baseline) **Sicherheitsvariablen:** • Überwachung von TEAEs, Abbrüchen, klinischen Labortests (Biochemie, Hämatologie und Urinanalyse), Vitalparameter, Gewicht und 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG). **Pharmakokinetik:** Pharmakokinetische/ pharkodynamische Analysen zeige, dass Perampanel eine log-lineare Exposition-Wirkungs-Beziheung aufweist. Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Perampanel benötigt weitere Klärung. Hier wird über eine weitere Phase-III-Studie berichtet, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Perampanel in einem Dosisbereich von 4-12mg bei Patienten aus dem asiatisch-pazifischen Raum mit refrektären POS. Die Daten werden verwendet, um die Dosis-Wirkungs-Kurve von Permpanel zu untersuchen. Die Stratifizierung der Patienten erfolgt unter dem Einsatz von EIAED: die Wirksamkeit von Persampanel über POS Subgruppen hinweg und regionale Unterschiede im Vergleich zu früheren Studien.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war eine Stichprobengröße von 170 Patienten pro Behandlungsgruppe geplant. Das ergibt eine Power von 80% um einen Unterschied von 22% bei der Anfallshäufigkeit (angenommen wird dabei eine übliche Standardabweichung von 62%) zwischen Placebo und jeder mit Perampanel behandelten Gruppe im Wilcoxon Rangsummen-Test mit einem beidseitigen Signifikanzniveau von 0,005 aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden nach Land und begleitenden Antiepileptika (Carbamazepine, Phenytoin, Oxcarbazepine, nicht Enzym induzierende Antiepileptika) vorbewertet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Für die Aufnahme der Patienten in die Studie und die Registrierung der Patienteninformationen wurde ein interaktives Sprachdialogsystems (engl. Interactive Voice Response System, IVRS). Perampanel- und Placebo-Tabletten hatten ein identisches Aussehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf der Intent-to-Treat (ITT) Analyse. Diese besteht aus Patienten, die ≥1 Dosis Studienmedikation erhielten und alle Anfallshäufigkeitsdaten während der Verblindungsphase hatten. Veränderungen der Anfallshäufigkeit wurden mittels Rangkovarianzanalysen berechnet. Dabei fungiert die Behandlung und das Land als Faktor und Anfallshäufigkeit zum Zeitpunkt Baseline als Kovariate. Die Daten der Anfallshäufigkeiten wurden zunächst in Form eine Rang-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Transformation dargestellt für die Baseline und den Endpunkt Anfallshäufigkeit getrennt. Die Hodges-Lehmann-Methode wurde verwendet, um die Behandlungsunterschiede und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle zwischen den Behandlungsgruppen für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit darzustellen. Die letzte Beobachtung wurde während der Erhaltungsphase fortgeschrieben. Die Anfallsfreiheitsraten wurden mit dem exakten Test von Fisher analysiert. **Sekundäre Zielkriterien:** **Explorative Zielkriterien:** **Sicherheitsvariablen:** Die Sicherheitsvariablen basieren auf dem Sicherheitsanalyseset, dies besteht aus Patienten, die ≥1 Dosis des Studienmedikaments erhielten und bei denen ≥1 Bewertung der Sicherheit nach Dosierung erfolgte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo a) n=176 b) n=152 c) n=175 Perampanel 4 mg a) n=176 b) n=156 c) n=174 Perampanel 8 mg a) n=175 b) n=147 c) n=175 Perampanel 12 mg a) n=180 b) n=144 c) n=180
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Siehe Flussdiagramm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen März 2012 und September 2014 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

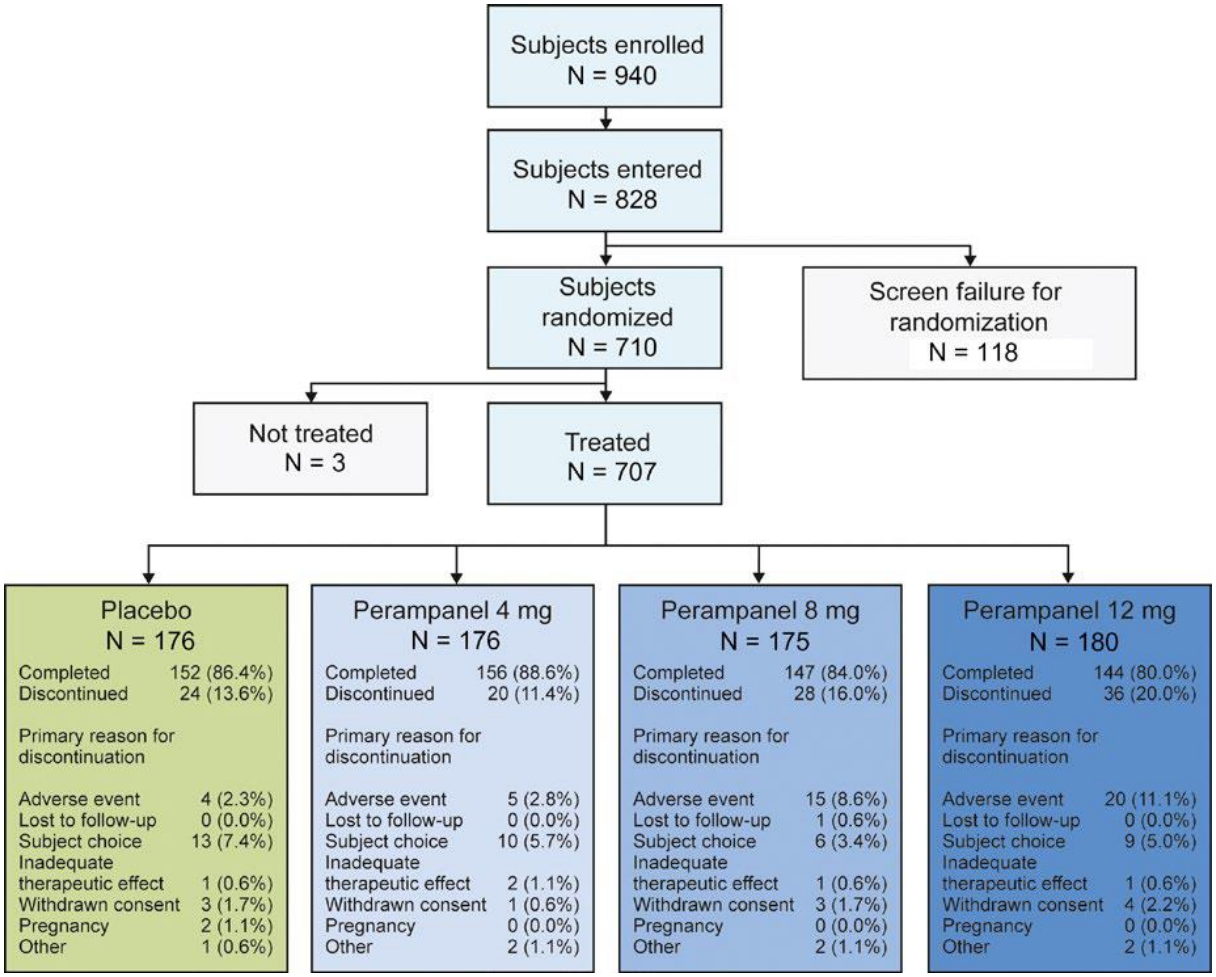


Abbildung 4-96 (Anhang): Patientenfluss in Studie 335

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A008112

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 4 registrierten Anfällen/Monat und ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin 300/600 mg/Tag oder Lamotrigin 300/400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva, davon mindestens 1 Enzyminduktor), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 25-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mit den drei Studienarmen Pregabalin 300/600 mg/Tag, Lamotrigin 300/400 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva, davon 1 Enzyminduktor)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten ab 18 Jahren • Patienten mit ≥ 40 kg • Patienten mit partieller Epilepsie, nach ILAE (1981 und 1989 Klassifikation) klassifiziert • Patienten welche (ein maximal 2 Jahre altes) EEG zur Absicherung einer partiellen Epilepsie vorweisen konnten • Epilepsie der Patienten musste refraktär gegenüber mindestens 3 Antikonvulsiva (aus mindestens 2 verschiedenen Antikonvulsiva-Klassen), bei denen jeweils bei oder über der niedrigsten empfohlenen Dosis oder der niedrigsten ausreichenden Plasmakonzentration für ein Minimum von 3 Monaten gescheitert waren • Patienten mit mindestens 4 partiellen Anfällen während der Baseline-Phase (und ohne 28-tägige, anfallsfreie Phase) trotz begleitender, antikonvulsiver Medikation (1-3 Antikonvulsiva, einer davon musste ein Enzyminduktor sein) <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Schwangere oder stillende bzw. Frauen, die eine Schwangerschaft erzielten • Patienten welche bereits mit Pregabalin behandelt wurden • Patienten welche bereits mit Lamotrigin in den 6 Monaten vor der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline-Phase behandelten wurden • Patienten mit Anamnese eines Hautausschlags nach Lamotrigin-Gabe • Patienten welche mit Valproinsäure 2 Monate vor der Baseline behandelt wurden • Patienten welche mit Gabapentin, Felbamat oder Vigabatrin in den letzten 6 Wochen vor der Baseline behandelt wurden • Patienten welche im Jahr vor der Baseline-Phase: Status epilepticus, psychische Störung oder eine medikamentöse Behandlung, welche mit den experimentellen Medikamenten oder der Anfallsrate interagieren konnte, aufwiesen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	97 Studienzentren in Europa, Kanada und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das endgültige Protokoll mit Änderungen und Einverständniserklärungen wurde von dem Institutional Review Board und dem Ethikausschuss an jedem Behandlungszentrum genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, den ICH-Richtlinien und in Übereinstimmung mit den Vorschriften der FDA durchgeführt. Alle Patienten unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung und wurden ausreichend über den genauen Ablauf informiert. Nach der 6-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 4 Anfälle/Monat aufweisen mussten (und ohne 28-tägige anfallsfreie Phase haben durften), während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren (von denen 1 Antikonvulsivum ein Enzyminduktor sein musste) folgte die 17-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in 2 Phasen auf: Phase 1 setzte sich aus 11 Wochen Behandlungszeit auf, die mit einer Dosisfindungsphase begannen (1 Woche Dosisfindung bis 300 mg/Tag Pregabalin. 10 Wochen Erhaltungsphase, 5 Wochen Dosisfindung bis 300 mg/Tag Lamotrigin, 6 Wochen Erhaltungsphase) und Placebo. Daraufhin schloss sich die 6-wöchige Phase 2 an, in derer Pregabalin-Patienten, welche trotz 300 mg/Tag weiter Anfälle hatten, und Patienten, die trotz 300 mg/Tag Lamotrigin weiter Anfälle hatten, auf 600 bzw. 400 mg/Tag erhöhten und 6 Wochen hielten. Nach Ende der 17 Wochen konnten die Patienten in eine offene Langzeitstudie oder aber in eine 2-wöchige Abtitrations-Phase übergehen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 4 registrierten Anfällen/Monat und ohne 28-tägige, anfallsfreie Phase) mit Pregabalin 300/600 mg/Tag oder Lamotrigin 300/400 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (1-3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Antikonvulsiva, davon mindestens 1 Enzyminduktor), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie (mit Pregabalin 300/600 mg/Tag oder Lamotrigin 300/400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der Änderung der Anfallshäufigkeit (und -art) in den Pregabalin und Placebo-Gruppen in Phase 1 und Pregabalin und Lamotrigin-Gruppen in Phase 1 und 2 kombiniert. • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen (inklusive Reaktionen auf die Medikation, Krankheiten mit Beginn während Studie und Krankheiten, welche sich währen der Studie verschlimmerten), deren Schweregrad und dem Urteil des Untersuchers, inwiefern diese mit der Medikation zusammenhingen, im Vergleich zur Baseline-Phase • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse, EKG, Schwangerschaftstest) sowie physischer und neurologischer Untersuchungen **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Erhebung eines täglichen Anfallstagebuchs (Art und Dauer der Anfälle). Periodische Erhebung der festgestellten Nebenwirkungen und Untersuchungen während der Studie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnungen der Fallzahl basierte auf vorherigen Pregabalin-Zusatz Studien (French et al., 2003; Arroyo et al., 2004; Beydoun et al., 2005). Für jeden Patienten konnte die Anzahl der Behandlungstage größer oder kleiner als die 17 Wochen, die geplant waren, gewesen sein. Dafür wurden die beobachteten Anfallsraten während der Baseline- und doppelblinden Phase für den 28-Tage Zeitraum wie folgt standardisiert: [Anzahl der partiellen Anfälle in der Studienphase/ / (Anzahl der Tage im Zeitraum – Anzahl der fehlenden Tagebucheintrage in der Studienphase)] x 28. Patienten ohne doppelblinde Daten übertrugen die Daten der Baseline-Phase, um alle Patienten der „Intent-to-Treat“ Population zu inkludieren. Die Annahme für die mittlere RRatio (basierend auf den Beobachtungen früherer Versuche) waren: -28 für Pregabalin, -16 für Lamotrigin und -4 für Placebo mit einer gemeinsamen Standardabweichung (SD) von 35. Ein Behandlungsunterschied von 12 Punkten zwischen Pregabalin und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Lamotrigin wurde als klinisch relevant angesehen. Während der kombinierten Phasen 1 und 2 wurde eine mittlere RRatio von -34 für Pregabalin, -19 für Lamotrigin und – für Placebo mit einer gemeinsamen SD von 35 angekommen. Basierend auf diesen Annahmen wurden jeweils 142 Patienten auf jeden Arm randomisiert, um eine Leistung von ≥ 90% bereitzustellen (Phasen 1 und 2; Pregabalin vs. Lamotrigin) und ≥ 99% (Phase 1: Pregabalin vs. Placebo)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) Ja b) Ja c) Ja

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verblindung wurde während der gesamten Studie durch Verabreichung der durchgehend gleichen Anzahl von Kapsel pro Studientag und Gruppe erzielt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsanalysen und Zusammenfassungen wurden mit einer „Intent-to-Treat“ (ITT) Population durchgeführt, diese wurde definiert mit jedem Patienten, der ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Eine primäre Wirksamkeitsanalyse wurde auch an einer Perprotokoll-Population (PP) durchgeführt, die ITT-Patienten ausschloss, die Protokollverletzungen während der Baseline (d.h. ≥ 3 Antikonvulsiva, ≤ 4 partielle Anfälle, eine 28-tägige anfallsfreie Phase, oder Verabreichung von mehr Antikonvulsiva nach Studienbeginn). Für jeden Patienten wurde die Baseline-Phase von Studientag -42 bis -1 definiert. Die doppelblinde Phase wurde als Studientag 1 bis zu dem Tag definiert, an dem sich der Patient aus der Studie zurückzog oder sie abschloss (ohne die Abtitrationsphase) **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Analyse des Responder Ratio (RRatio) verwendete ein ANOVA-Modell mit Behandlung und Standortcluster als Haupteffekte und Rang der RRatio als abhängige Variable. Die Benjamini-Hochberg-Prozedur war für mehrere Vergleiche geplant, um Fehler vom Typ 1 auf einem Niveau von 0,050 zu verhindern. P-Werte für die beiden Primärvergleiche wurden vom größten zum kleinsten eingestuft. Die statistische Signifikanz wurde durch die Auswertung der größten (d.h. niedrigsten signifikanten) der beiden Vergleichen bei einem Niveau von 0,050 ermittelt. Wenn hierbei keine Signifikanz ermittelt werden konnte, musste der zweite p-Wert mindestens ein Niveau von 0,025 erreichen. Wenn Pregabalin Placebo, aber nicht Lamotrigin überlegen war, wurde ein Pregabalin/Lamotrigin Äquivalenztest für die Phasen 1 und 2 kombiniert geplant. Die Spanne für eine Nicht-Minderwertigkeit war bei +9 RRatio-Punkten (20 % mehr Anfallshäufigkeit) über der absoluten Lamotrigin-Reaktion **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Pregabalin versus Lamotrigin während Phase 1; Pregabalin versus Placebo und Lamotrigin in Phasen 1 und 2 (Woche 6 von Phase 1 bis zum Ende von Phase 2) mit fixer Dosis. Pregabalin versus Lamotrigin während einer ähnlich langen Behandlung mit fester Dosis; Pregabalin versus Placebo und Lamotrigin während der Phase 2. Wie in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäranalysen nutzten diese Vergleiche ein ANOVA-Modell ohne Anpassungen. Sekundäre Wirksamkeitsanalysen umfassten zudem: (1) 28 Anfallsraten (prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert berechnet als ((TB/B) x 100); (2) Anteil der „Responder“ (≥ 50 % Reduktion der 28-Tage-Anfallsrate); (3) Anzahl der für ein festgelegtes Intervall anfallsfreien Patienten; und (4) mittlere Anzahl anfallsfreier Tage pro 28-Tage-Zeitraum. Die prozentuale Veränderung der 28-tägigen, partiellen Anfallshäufigkeiten gegenüber der Baseline-Phase für die Phase 1und Phase 1 und 2 zusammen, wurde unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes analysiert, der erhaltene mittlere Änderungsunterschied mit damit assoziierten 95%-Konfidenzintervall ebenso. Die Rate der Responder wurden sowohl für Phase 1 als auch für Phase 1 und 2 kombiniert mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test, nach Standortcluster angepasst, analysiert. Paarweise Unterschiede in den Behandlungsgruppen (Responder-Raten und zugehörige 95%-KIs) wurden durch die Verwendung einer Normal-Approximation über die Standortcluster hinweg geschätzt. Der Anteil der anfallsfreien Patienten für die angegebenen letzten 28-tägigen Intervalle (kombinierte doppelblinde Phasen, Phase 1 und Phase 2) wurden zwischen Pregabalin und Placebo verglichen, und zwischen Pregabalin und Lamotrigin unter der Verwendung des exakten Tests nach Fisher. Der Nenner für den Anteil der anfallsfreien Patienten in jeder Behandlungsgruppe war die Gesamtzahl von Patienten mit Exposition in einem bestimmten Zeitintervall
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Subgruppenanalysen:</u>** Eine explorative Post-hoc-Subgruppenanalysen wurde für die primären Wirksamkeitsdaten durchgeführt, um festzustellen, ob eine vorherige Lamotrigin-Exposition die Ergebnisse beeinflusste. Zunächst wurde eine gruppeninterne Wirksamkeitsanalyse durchgeführt, um den RRatio bei Patienten zu vergleichen, die Lamotrigin wegen einem früheren Mangel an Wirksamkeit abgesetzt haben und Patienten, die Lamotrigin aufgrund eines anderen Grundes abgesetzt hatten. Mittlere und mediane RRatio wurden mit einem t-Test verglichen. Zwei gruppenübergreifende Wirksamkeitsanalysen wurden anschließend durchgeführt (wie bereits für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschrieben), von denen einer alle Patienten ausschloss, die zuvor Lamotrigin erhalten hatten, während der andere nur diejenigen Patienten ausschloss, die zuvor Lamotrigin aus anderen Gründen als mangelnde Wirksamkeit abgesetzt hatten
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	Pregabalin 300/600 mg a) 152 b) 152 c) 152*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Lamotrigin 300/400 mg/Tag a) 141 b) 141 c) 141* Placebo a) 141 b) 141 c) 141* *= Von den Autoren angegebene ITT-Population aus Patienten, die ≥ 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

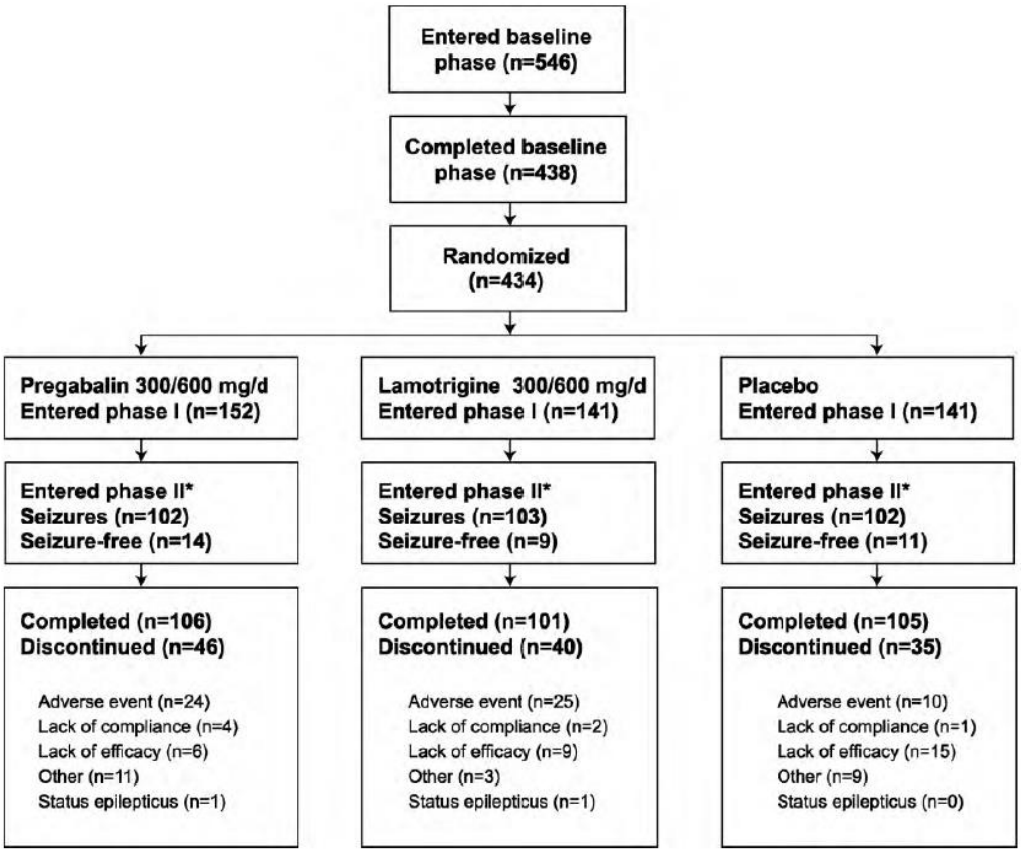


Abbildung 4-97 (Anhang): Patientenfluss in Studie A008112

Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie A0081079

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 4 registrierten Anfällen an mindestens zwei verschiedenen Tagen und ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin 150-600 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, stabilen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (Pregabalin 150- 600 mg/Tag) im Vergleich mit Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten ab 18 Jahren • Patienten in einem gesunden (stabilen) Allgemeinzustand • Patienten mit partieller Epilepsie, nach ILAE (1981 und 1989 Klassifikation) klassifiziert • Patienten mit mindestens 6 partiellen Anfällen während der Baseline-Phase (und ohne 28-tätige, anfallsfreie Phase) trotz begleitender, antikonvulsiver Medikation (1-3 Antikonvulsiva) <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit behandelbaren Anfällen • Patienten, welche mit CNS-aktiven Medikationen (Ausnahme: einzelne Antidepressiva, Hypnotika und Standard-AEDs, Vigabatrin, Felbamat und Gabapentin) behandelt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	5 Studienorte in Südkorea (Daegu, Daejon, Gwangju, Incheon, Seoul)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die genaue Vorgehensweise der Interventionen ist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass eine individuelle, flexible und optimierte Titration (150 – 600 mg/Tag), je nach individueller klinischer Toleranz und Reaktion, vorgenommen wurde
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 4 registrierten Anfällen an mindestens zwei verschiedenen Tagen und ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin 150-600 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, stabilen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie mit Pregabalin (150-600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der Response Ration (RRatio) für alle partiellen Anfälle • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Responder Rates • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der prozentualen Änderung der Anfallshäufigkeit • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der SGTC (Secondary Generalized Tonic-Clonic) Responder • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Anzahl der anfallsfreien Tage in 28-tägigen Zeitintervallen • Bestätigung der Wirksamkeit durch Analyse der Anfallsarten • Bestätigung der Wirksamkeit/Sicherheit bezüglich HADS, wöchentlichen und Endpunkt mittlere Schlafinterferenz Scores von DSIS, QOLIE-31 **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Nicht bekannt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Nicht bekannt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pregabalin 150-600 mg/Tag und Placebo a) 178 b) 178 c) 178
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**<u>Studienbeginn:</u>** Oktober 2005 **<u>Studienende:</u>** August 2006
14b	Informationen, warum	Die Studie wurde planmäßig beendet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Angaben nicht nachvollziehbar darzustellen.

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie French et al. 2014 (A0081194)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit (oder ohne) sekundärer Generalisation (innerhalb der Baseline: mindestens 6 registrierten Anfällen/Monat und ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin (Retard-Formulierung) 165 mg/Tag oder 330 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, stabilen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 23-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1 mit den drei Studienarmen Pregabalin 165 mg/Tag, Pregabalin 330 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten ab 18 Jahren • Patienten in einem gesunden (stabilen) Allgemeinzustand • Patienten mit partieller Epilepsie (einfache, komplexe oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle), nach ILAE klassifiziert • Patienten welche ein EEG oder MRT vorweisen konnten, welche ungewöhnliche progressive strukturelle Anomalien ausschließen konnte • Patienten die trotz mindestens 2 Antikonvulsiva nicht richtig eingestellt waren und zur Zeit der Rekrutierung auf einer stabilen Dosis von 1-3 Antikonvulsiva (Vagusnervstimulation mitgezählt) waren • Patienten mit mindestens 6 partiellen Anfällen während der Baseline-Phase (und ohne 28-tätige, anfallsfreie Phase) trotz begleitender, antikonvulsiver Medikation <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit ausschließlichen, generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, deren Alter bei Eintreten der Anfälle zwischen 3- und 30 Jahren lag und ein normales EEG oder MRT ohne epileptogener Läsion • Patienten mit mehr als einer antidepressiven Medikation oder neuroaktiver Medikation, die Anfälle beeinflussen konnte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten welche mit Pregabalin 60 Tage vor der Baseline behandelt wurden oder eine Unverträglichkeit aufwiesen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	66 Studienorte in 18 Ländern: USA, Europa (Bulgarien, Tschechische Republik, Deutschland, Ungarn, Polen, Rumänien), Asien (Hongkong, Indien, Malaysia, Singapur, Thailand), Argentinien, Bosnien und Herzegowina, Mexiko, Puerto Rico, Russische Föderation, Serbien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie folgte den Leitlinien des ILAE für die Definitionen der Subtypen der Epilepsie. Durchführung der Studie gemäß der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien der GCB und wurden von jedem unabhängigen Standort und derer unabhängiger Ethikkommission und Prüfungssauschuss genehmigt. Das Epilepsie-Studienkonsortium (ESCI) überprüfte alle EEG-Scans, Epilepsie-Anamnesen und Beschreibungen der Anfälle zu Bestätigung der Diagnose der partiellen Epilepsie, zur Überprüfung und Anfallsklassifizierung, damit die Konsistenz der Anwendung der ILAE-Kriterien an den verschiedenen Standorten gewährleistet war Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 6 Anfälle/Monat aufweisen mussten (ohne 28-tätige anfallsfreie Phase), während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren folgte die 15-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in eine Dosisfindungs-, Erhaltungs und Abtitrationsphase auf: In der Dosisfindungsphase erhielten Patienten der Pregabalin 165 mg/Tag Gruppe zunächst 82,5 mg/für die ersten drei Tage, bis sie in der Erhaltungsphase die finale Dosis von 165 mg/Tag erhielten., während Patienten der Pregabalin 330 mg/Tag Gruppe weiter bis zu Tag 14 zu der finalen Dosis auftitriert wurden. Dieses Schema wurde in der Placebo-Gruppe ebenso durchgeführt. Daraufhin konnten die Patienten eine 1-wöchige Abtitrationsphase durchlaufen oder aber in ein 12-monatiges Nachbehandlungsprogramm übergehen, in der entweder Pregabalin oder ein alternatives Antikonvulsivum bereitgestellt wurde. Reduktionen der Dosierungen wurden zu keinem Zeitpunkt gestattet, diese Vorgabe inkludierte auch die Dosierung der begleitenden, antikonvulsiven Medikation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie mit (oder ohne) sekundärer Generalisation (innerhalb der Baseline: mindestens 6 registrierten Anfällen/Monat und ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin (Retard-Formulierung) 165 mg/Tag oder 330 mg/Tag im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, stabilen antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie (mit Pregabalin 165 mg/Tag oder 330 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der Änderung der log-transformierten 28-tätigen Anfallshäufigkeit für alle partiellen Anfälle (Berechnet als: [Anzahl der Anfälle in der doppelblinden Phase / Anzahl der Tage im Zeitintervall – Anzahl der fehlenden Tagebucheintrage in dem Zeitintervall] x28 • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Anteils der Patienten, die als „Responder“ (≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit von der Baseline- zur gesamten doppelblinden Phase) galten • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der prozentualen Änderung der 28-tätigen partiellen Anfallshäufigkeit • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Frequenz sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTC) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der log-transformierten 28-tätigen SGTC-Rate, welche während der Erhaltungsphase aufgetreten sind • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der SGTC-Responder Rate • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Änderung von der Baseline-Phase der Ängstlichkeits- und Depressionswerten im Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Änderung von der Baseline in den Scores der Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-Sleep Scale) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der globalen Punktzahlen auf den vom Patienten bewerteten Nutzen, Zufriedenheit und Bereitschaft zur Fortsetzung (BSW) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Laborwerte, EKG) sowie physischer und neurologischer Untersuchungen sowie behavorialer und psychischer Assessments, wie dem Patient Health Questionnaire (PHQ-8), Sheeshan Suicidality Tracking Scale (STS) und Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich erhobener Blutplasmaproben bzw. der Pregabalin-Konzentrationen **Erhebungszeiträume:** Patienten und Familienmitglieder wurden zu Beginn der Studie in Bezug auf die Anfälle der Patienten befragt und der ILAE Anfallsklassifizierung zugeordnet und unter Anleitung des ESCI weiter hin in einem täglichen Anfallstagebuch aufgezeichnet (Durch Patient, Familienmitglied oder Pflegekraft). Die Einhaltung der Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde von einem täglichen Dosierungstagebuch des Patienten gewährleistet, dass bei jedem Besuch kontrolliert wurde. Erhebung der Blutplasmakonzentrationen zu den Wochen 2,6 und 10. Die Studienmedikation wurde einmal täglich innerhalb von 1h nach dem Abendessen verabreicht, falls dies versäumt wurde, sollte die Tablette vor dem Schlafengehen nach dem Essen verabreicht werden, ansonsten am nächsten Morgen nach dem Essen. Wurde dieses Dosis jedoch wiederum nicht eingenommen, galt die angesetzte abendliche Dosis am gleichen Tag
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Schätzung der Fallzahlgröße basierte auf einer Metaanalyse von zwei früheren Placebo-kontrollierten, adjuvanten Studien mit Pregabalin (1008-011,14, 1008-03415 unter Verwendung des primären Wirksamkeitsparameters dieser Studie. Die Studie wurde mit einer ungefähren 90% Effektstärke bei einer nutzbaren Stichprobengröße von 264 Patienten (88 Patienten/Gruppe) geschätzt, basierend auf einer angenommenen Standardabweichung von 0,67 auf der Log-Skala und einem angezielten Unterschied von 0,33 im wahren Mittel zwischen einer der Pregabalin-Dosierungen und Placebo unter Verwendung eines zweiseitigen Tests und 5%igen Signifikanzniveaus, dies entspricht auf der Log-Skala einer Reduktion von ca. 28% gegenüber von Placebo
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung über ein Interactive Voice Response System (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zufällige Zuteilung im Verhältnis 1:1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Eine zentrale Randomisierung über das IVRS gewährleistete eine ausgeglichene Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Ja e) Ja f) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Wirksamkeitsanalyse inkludierte alle randomisierten Patienten, welche wenigstens eine Dosis der doppelblinden Phase erhielten und ein Baseline- und Follow-Up Besuch aufwiesen. Eine logarithmische Transformation wurde auf die 28-tägige Anfallrate angewendet und die Konstante 1 zu den 28 Tagen jedes Patienten addiert, um die Möglichkeit von 0 Anfällen zu berücksichtigen (d.h. Log [28-tägige Anfallrate +1]) **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die Analyse des primären Endpunktes (Log 28-tätige Anfallsrate +1), verwendete ein lineares Modell mit festen Effekten für (Log Baseline 28-tägiges Anfallrate +1) als kontinuierliche Kovariate, nach geografischer Region und Behandlungsgruppe (Placebo, Pregabalin 165 mg, Pregabalin 330 mg) zusammengefasst. Hier gab es zwei paarweise Vergleiche von Interesse: Pregabalin 330 mg – Placebo und Pregabalin 165 mg und Placebo. Der Unterschied der kleinsten Quadrate bezüglich der Mittelwerte und ihrer Standardfehler für diese beiden paarweisen Vergleiche wurden zur Erstellung von Teststatistiken und zweiseitigen 95%igen Konfidenzintervallen verwendet. Zudem wurde ein schrittweises Testverfahren verwendet, um eine Vielzahl von Tests des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		primären Endpunktes zu kontrollieren, sodass die experimentelle Typ 1-Fehlerrate, das 5%-Signifikanzniveau nicht überschritten wurde. Hier wurde zunächst Pregabalin 330 mg mit Placebo getestet, dann Pregabalin 165 mg mit Placebo, falls bei erster Testung Pregabalin 330 mg Placebo überlegen war **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Alle sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden zweiseitig mit einem Alpha=0,05 getestet. Keine weiteren Anpassungen für die Multiplizität wurden angenommen. Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion von (≥ 50% in der 28-tägigen partiellen Anfallsrate (Baseline-doppelblinde Phase) wurde mit einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach geografischer Region, analysiert. Keine weiteren Anpassungen wurden vorgenommen. Die vorgegebene Analyse der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline-Phase wurden zusammengefasst unter Verwendung der LS-Mittel mit zweiseitigen 95%igen KIs basierend auf dem primären Analysemodell. In den Fällen abweichender LS-Mittelwerte wurden zudem Mediane bereitgestellt. Pregabalin-Konzentrationsdaten wurden verwendet, um ein populationspharmakokinetisches Modell zur Charakterisierung der Pharmakokinetik von Pregabalin-Patienten mit partiellen Anfällen verwendet. Alle Endpunkte, die die Anfallsrate enthielten, wurden die Tage mit fehlenden Anfallsdaten abgezogen. War die Anfallsrate für einen Zeitraum aufgrund fehlender Informationen nicht zu berechnen, war der Endpunkt, der die Anfallsrate in diesem Zeitraum betraf, auch fehlend
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pregabalin 165 mg/Tag a) 101 b) 100 c) 100 Pregabalin 330 mg/Tag a) 114 b) 113 c) 113 Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a) 110 b) 110 c) 110
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

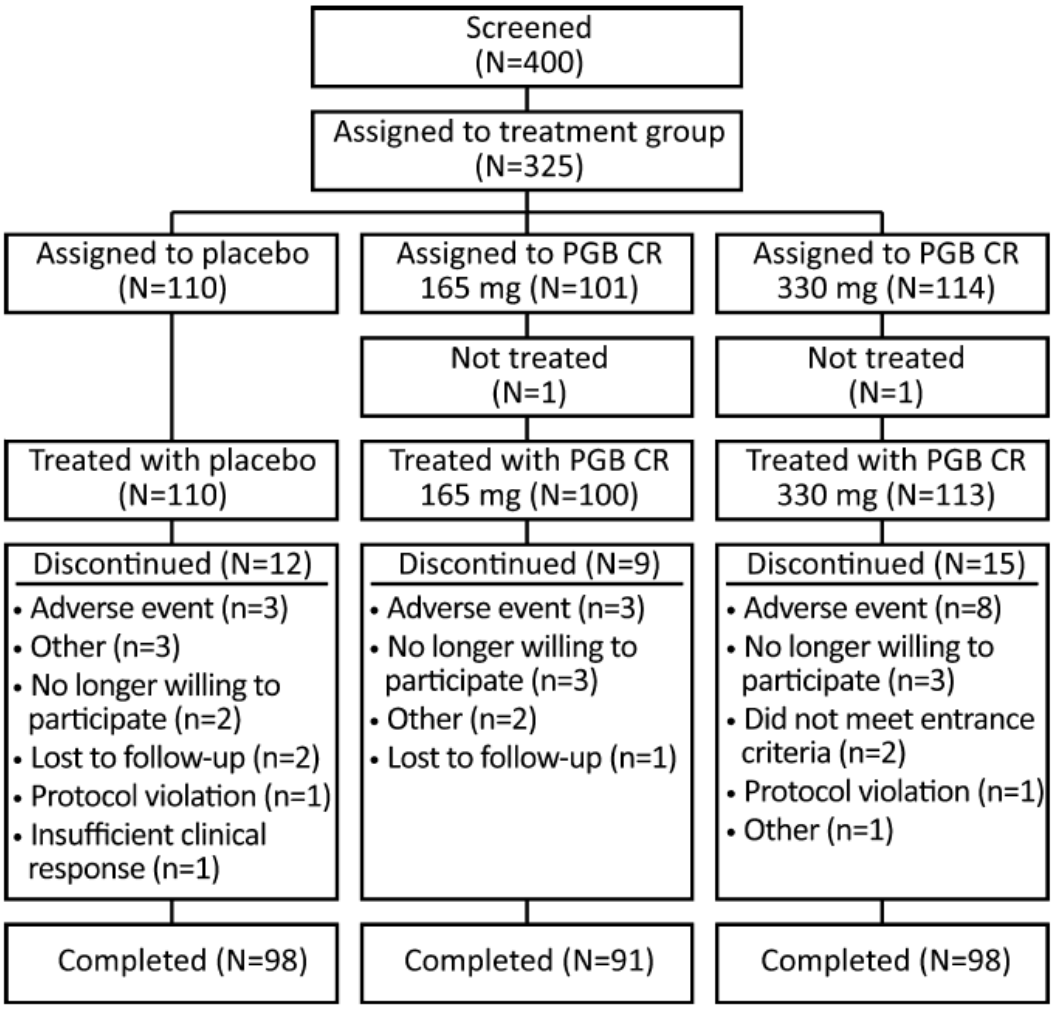


Abbildung 4-98 (Anhang): Patientenfluss in Studie French et al. 2014 (A0081194)

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Elger et al. 2005 (1008-157)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 4 registrierten Anfällen/Monat ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin 600 mg/Tag (BID) oder Pregabalin in flexibler Dosierung (150-600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 18-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:2:2 mit den Studienarmen Pregabalin 600 mg/Tag, Pregabalin in flexibler Dosierung (150-600 mg/Tag) und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva) mit Option zur Teilnahme an einer offenen Follow-Up Langzeitstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten ab 18 Jahren • Patienten mit einem Gewicht über ≥ 50 kg • Patienten mit partieller Epilepsie, nach ILAE klassifiziert • Patienten, deren Diagnose durch eigene Anamnese, familiärer Krankheitsgeschichte oder einem maximal 2 Jahre altem EEG abgesichert war • Patienten welche ein (maximal 2 Jahre altes) EEG oder MRT vorweisen konnten, dessen Bildgebung ungewöhnliche progressive strukturelle Anomalien ausschließen konnte • Patienten, welches ein unauffälliges EKG vorweisen konnten • Patienten mit mindestens 4 partiellen während der Baseline-Phase (und ohne 28-tätige, anfallsfreie Phase) trotz begleitender, antikonvulsiver Medikation (1-3 Antikonvulsiva, Vagusnervstimulation und Benzodiazepine ungeachtet der Indikation mitgezählt) <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit Lennox-Gastaut Syndrom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Status Epilepticus im letzten Jahr • Patienten mit einer Anamnese kardiovaskulärer, hämatologischer, hepatischer oder renaler Erkrankung, oder einer Anamnese einer klinisch signifikanten, progressiven oder instabilen medizinischen oder psychischen Erkrankung • Patienten welche zuvor nicht mit Pregabalin behandelt wurden • Patienten, welche als begleitendes Antikonvulsivum Gabapentin erhielten, mussten dieses mindestens eine Woche vor der Baseline-Phase abgesetzt haben (welches 5x Halbwertszeiten plus einen zusätzlichen 5-tages-Puffer für die verlängerte pharmakodynamische Aktivität erlaubte) • Patienten mussten eine geschätzte Kreatinin-Clearance von >60 ml/min aufweisen • Patienten welche auf Felbamat, Vigabatrin eingestellt waren • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen ohne geeignete Verhütung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	53 Studienorte in Kanada und Europa (Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Litauen, Spanien und das Vereinigte Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Durchführung der Studie gemäß der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien der GCB, diese wurde von jedem unabhängigen Standort, deren unabhängiger Ethikkommission und Prüfungssauschuss und der United States Food and Drug Administration genehmigt. Patienten oder deren Eltern/Vormund gaben eine schriftliche Einverständniserklärung. Nach der 6-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 4 Anfälle/Monat an mindestens 2 verschiedenen Tagen aufweisen mussten (ohne 28-tätige anfallsfreie Phase), während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in eine Dosisfindungs- und Erhaltungsphase auf (Zusätzlich zu 1-3 Antikonvulsiva). Die Pregabalin-Gruppe mit einer fixen Dosierung von 600 mg/Tag (BID- 2x/täglich 200 mg/Tag) durchliefen keine Titration und erhielten die finale Dosis in der gesamten 12-wöchigen Erhaltungsphase. Patienten der Pregabalin-Gruppe (150-600 mg/Tag) starteten mit der niedrigsten therapeutischen Dosis von 150 mg/Tag (2x 75mg/Tag) für die ersten 2 Wochen, 300 mg/Tag in den darauffolgenden 2 Wochen. Patienten, die innerhalb dieser Dosierung anfallsfrei waren, stagnierten auf 300 mg/Tag, während nicht-anfallsfreie Patienten in den darauffolgenden 4 Wochen auf 450 mg/Tag auftitriert wurden. Nicht-anfallsfreie Patienten wurden daraufhin erneut für die restlichen 4 Wochen auf 600 mg/Tag auftitriert. Bei auftretenden von Nebenwirkungen konnte die tägliche Dosis auf das vorherige Niveau abgesenkt werden (450 zu 300 mg/Tag oder 600 zu 450 mg/Tag). Während alle Patienten die Anzahl der Kapseln reduzieren konnten, erhielten nur diejenigen der Pregabalin-Gruppe mit flexibler Dosierung eine tatsächliche Dosisreduktion. Die Placebo-Gruppe erhielt für die gesamte Dauer der doppelblinden Behandlungsphase 2x/Tag Placebo. Während der doppelblinden Phase war die Verabreichung ZNS-aktiver Medikationen mit Ausnahme von Antidepressiva zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monotherapie leichter Depressionen oder nicht mehr als 6 Dosen Benzodiazepine nicht erlaubt. Patienten hatten nach Ende der Behandlungsphase die Möglichkeit, an einer offenen Follow-Up Langzeitstudie teilzunehmen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mindestens 4 registrierten Anfällen/Monat ohne 28-tägige anfallsfreie Phase) mit Pregabalin 600 mg/Tag (BID) oder Pregabalin in flexibler Dosierung (150-600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation (1-3 Antikonvulsiva), die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie partieller Epilepsie (mit 600 mg/Tag oder Pregabalin 150-600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der Reduktion der 28-tägigen Anfallshäufigkeit von der Baseline-Phase zur 12-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase durch das RRatio (Responder Ratio) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der prozentualen Reduktion (PCH) der Anfallshäufigkeit von der Baseline-Phase • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Anteils der Patienten, die als „Responder“ (≥ 50 % Reduktion der Anfallshäufigkeit von der Baseline- zur doppelblinden Phase) galten (Responder-Rate) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Prozentsatzes der SGTC-Respondern • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Anzahl der anfallsfreien Patienten • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Anteils der Patienten, welche die Studie beendeten (ITT-Population) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen (nach COSTART IV) und eventueller Gewichtsänderungen (≥7 %) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Laborwerte, Vitalparameter, Blut- und Urinanalysen) sowie allgemeiner physischer und neurologischer Untersuchungen (Inklusive EKG) **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Patienten führten ein tägliches Anfallstagebuch während der Baseline- und Behandlungsphase (mit oder ohne Unterstützung) mit Angabe der Häufigkeit und Art der Anfall. Berichtete oder dokumentierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nebenwirkungen wurde durch einen Untersucher aufgenommen und in mild, moderat und schwer klassifiziert und darüber hinaus bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der Studienmedikation eingeschätzt. Eine vollständige Testung klinisch relevanter Labortests wurde zu Screening, zur Randomisierung und zu den Wochen 2,4,8 und 12 (bzw. bei Studienabbruch) durchgeführt. Physische und neurologische Untersuchungen (samt EKG) wurden zum Screening nach Ende der Woche 12 durchgeführt. Allgemein sollten die Patienten die jeweiligen Behandlungszenten zur Randomisierung und anschließend zu den Wochen 2,4,8 und 12 des Behandlungszeitraums besuchen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahlgröße wurde basierend auf der primären „Intent-to-Treat“ Population (ITT) mit Wirksamkeitsschätzungen des RRatio, basierend auf Ergebnissen früherer, von den Sponsoren durchgeführten Pregabalin-Studien, durchgeführt. Annahmen waren RRatio von -32 für Pregabalin mit fixer Dosierung, -25 für Pregabalin mit flexibler Dosierung und -3 für die Placebo-Behandlung mit gemeinsamer Standardabweichung von 35 (SD=35). Das Randomisierungsverhältnis war 1:2:2 und es wurde somit geschätzt, dass 60 Patienten in der Placebo-Gruppe und jeweils 120 Patienten eine Effektstärke von ≥95% für die flexible Pregabalin-Dosis und ≥99 für die Pregabalin-Fixdosis für den Vergleich der Pregabalin-Behandlungen mit Placebo ergeben würden (α=0,025, zweiseitig). Die geschätzte Effektstärke zum Erkennen des Unterschieds zwischen den zwei Pregabalin-Behandlungen betrug 24%, unter der Annahme einer 7-Punkte RRatio-Differenz
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in Blockgrößen (zufällig permutierter Blöcke) von 5 im Verhältnis 1:2:2
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B.	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikationen wurden in identischen Kapseln mit (75,150 und 225 mg oder passendem Placebo) verabreicht und für alle Behandlungsgruppen bereitgestellt, um den Dosierungsplan der Pregabalin-Gruppe mit flexibler Dosierung nachzuahmen. Somit waren alle Voraussetzung für eine Verblindung gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitsanalysen wurden mit der ITT-Population (Patienten, welche mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten) durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Behandlungszentren mit weniger als 20 randomisierten Patienten wurden in Standortclustern zusammengeführt **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Primärer Wirksamkeitsparameter war die Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber der Baseline-Phase ausgedrückt als RRation, wie folgt definiert: [(T) B/(T+B)]*100, wobei B die 28-tägige Baseline Anfallshäufigkeit und T die 28-tägige Anfallshäufigkeit während der doppelblinden Behandlungsphase darstellte. RRatio stellt eine direkte monotone Transformation der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline-Phase dar und erlaubt durch eine annähernde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Normalverteilung die Verwendung parametrischer Analysen. RRatio wurde für alle Patienten gerankt und durch die Verwendung einer Varianzanalyse (ANOVA) mit Behandlung und Behandlungszentrum als Haupteffekte und dem Rang der RRation als abhängige Variable, analysiert.Bei Patienten ohne Daten in der doppelblinden Phase wurden Daten der Baseline-Phase übertragen. Die Konsistenz der Behandlung über die Behandlungszentren hinweg wurde durch eine Behandlung-Behandlungszentrum-Interaktion, hinzugeführt zu dem ANOVA-Modell, bei einem Signifikanzniveau von 0,15 getestet, als Beweis für (mögliche) mangelnde Generalisierbarkeit. Die primären Wirksamkeits-Outcomes stellten zwei paarweise Vergleiche dar: Pregabalin mit flexibler Dosierung versus Placebo und Pregabalin mit fixer Dosierung versus Placebo. Hier wurden paarweise Vergleich gemäß dem Hochberg-Verfahren durchgeführt, um insgesamt einen Typ 1 Fehler auf 5% beizubehalten. Zu den Zwecken klinischer Interpretation, wurde die prozentuale Reduktion der Änderung der Anfallshäufigkeit im Vergleich zur Baseline-Phase ebenfalls gezeigt. Das RRatio entsprach hier 1:1 der prozentualen Änderung von der Baseline-Phase und konnte durch [(200*RRatio)/(100-RRatio)] transformiert werden **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die sekundären Wirksamkeitsvariablen umfassten die Responder-Rate, Prozentsatz der Patienten ohne Anfälle, Reduktion der SGTC-Anfälle und der Prozentsatz der Patienten, welche die Studien abschlossen. Die Responder-Rate (≥ 50% Reduktion in der 28-tägigen Anfallshäufigkeit während der Behandlung) wurde unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Tests, adjustiert nach Behandlungszentrum, analysiert. Prozentsätze der anfallsfreien Patienten, Reduktion der SGTC-Anfälle und Prozentsätze der abgeschlossenen Patienten wurden mit dem exakten Test nach Fisher analysiert. Der Anteil der SGTC-Responder Analyse basierte auf der SGTC-Population, definiert als Patienten mit mindestens einem SGTC-Anfall während der Baseline- oder Behandlungsphasen, wobei Patienten, die anfallsfrei waren, von der Analyse ausgeschlossen. Eine Analyse nach Anfallstyp wurde auch für den Wirksamkeitsparameter RRatio und die Responder-Rate durchgeführt, ebenfalls wurde eine Analyse der RRatio, angepasst für die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen, begleitenden Antikonvulsiva durchgeführt. Eine Odds-Ratio Analyse von Patienten mit ≥ 50% Reduktion in der 28-tägigen Anfallshäufigkeit während der letzten 28 Tage der doppelblinden Behandlungsphase (d.h. Monat 3), ausgedrückt als Prozentsatz der anfänglich randomisierten ITT-Population, welche die Studie abgeschlossen hat, wurde ebenfalls als Ad-hoc-Analyse durchgeführt. Ebenfalls durchgeführt wurde eine Ereigniszeitanalyse mit Kaplan-Meier Überlebensdiagrammen zum Vergleich der drei Behandlungsarme für den Parameter Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Pregabalin 600 mg/Tag a) 137 b) 137 c) 137* Pregabalin 150-600 mg/Tag a) 131 b) 131 c) 131* Placebo a) 73 b) 73 c) 73* *= ITT-Population
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: März 2001 Studienende: Juli 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

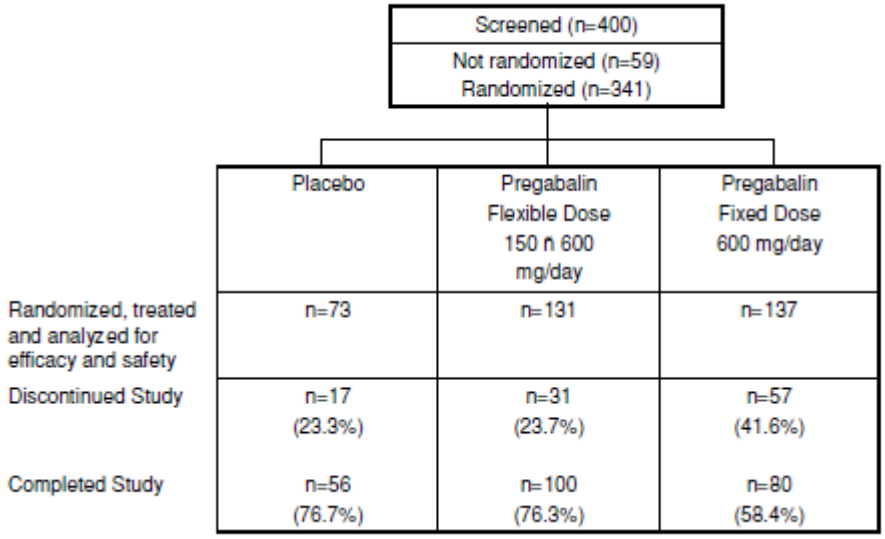


Abbildung 4-99 (Anhang): Patientenfluss in Studie Elger et al. 2005

Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zhang et al. 2011

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie von Zhang *et al.* aus dem Jahr 2011 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Topiramat als Zusatztherapie bei chinesischen Patienten ≥ 65 Jahren mit refraktärer partieller Epilepsie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, die aus zwei Phasen besteht. In der achtwöchigen Baseline-Phase wurden Baseline-Werte zur Anfallshäufigkeit ermittelt. Anschließend wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und über insgesamt 22 Wochen mit Placebo oder Topiramat Zusatztherapie zur bestehenden antiepileptischen Therapie behandelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Patienten ≥ 65 Jahre mit Epilepsie • Per EEG diagnostizierte Epilepsie innerhalb der fünf Jahre vor Studieneinschluss • Ausschluss einer progressiven neurologischen Erkrankung mittels CT oder MRT innerhalb der zwei Jahre vor Studieneinschluss • Mindestens vier partielle Anfälle, mit oder ohne sekundäre Generalisierung, pro vier Wochen während der achtwöchigen Baseline-Phase und fortlaufender Behandlung mit 1 bis 3 antiepileptischen Arzneimitteln in bestehender Dosierung • Maximal ein dreiwöchiges anfallsfreies Intervall während der Baseline-Phase • Schriftliche Einwilligung der Patienten Bekannte Ausschlusskriterien • Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Carboanhydrasehemmern oder Sulfonamiden • Historie einer Nephrolithiasis
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde am Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, China durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Baseline: Achtwöchige Protokollierung von Baseline-Werten unter der bestehenden antiepileptischen Therapie. Anschließend Randomisierung auf zwei Behandlungsgruppen. Die bestehende Begleittherapie mit antiepileptischen Arzneimitteln wird jeweils unverändert weitergeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 1: Topiramat • Achtwöchige Titrationsphase: o Startdosis Topiramat: 25 mg pro Tag o Wöchentliche Erhöhung der Dosis um 25 mg pro Tag bis zur Höchstdosis von 200 mg pro Tag • Zwölfwöchige Erhaltungsphase: Fortführung der eingestellten Dosis. Gruppe 2: Placebo • Achtwöchige Titrationsphase: Dosierungsschema wie im Verum-Arm. • Zwölfwöchige Erhaltungsphase: Dosierungsschema wie im Verum-Arm.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Zielkriterien: • Prozentuale Anfall-Reduktion im Vergleich zur Baseline o ≥ 50 % Reduktion o 25 – 50 % Reduktion o Veränderung innerhalb von 25 % zur Baseline o Verschlechterung (≥ 25 % Anfall-Zunahme) o Studienabbruch • Responder (≥ 50 % Anfalls-Reduktion) / Non-Responder (< 50 % Anfalls-Reduktion) Weitere Zielkriterien: • Unerwünschte Ereignisse • Vitalwerte und Körpergewicht (alle zwei Wochen) • Standard-Laboruntersuchungen (alle zwei Wochen) • Physische und neurologische Untersuchungen (alle zwei Wochen) • Blutbild und Biochemie, inklusive Leber- und Nierenfunktionstests sowie Glukose und Alkalinphosphatase (zur Baseline, nach der Titrations- und der Erhaltungsphase)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt.
8	Randomisierung,	Es fand eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 zwischen Placebo und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erzeugung der Behandlungsfolge	Topiramat statt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Randomisierungsschema wurde computergeneriert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine Studie mit doppelter Verblindung, also sowohl von Patienten als auch Prüfärzten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der	Statistische Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	doppelblinden Teil der Studie eingeschlossen wurden. Auswertungen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung, Median oder als Patientenanzahl (inkl. Prozentangabe) dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mittels Chi-Quadrat- und t-Test analysiert. Ein p-Wert von < 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Placebo: 40 Patienten Topiramat: 46 Patienten b) Placebo: 40 Patienten Topiramat: 46 Patienten c) Placebo: 40 Patienten Topiramat: 46 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht bekannt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie fand im Zeitraum von Juli 2009 bis Juli 2010 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde.
a: nach CONSORT 2010.		

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

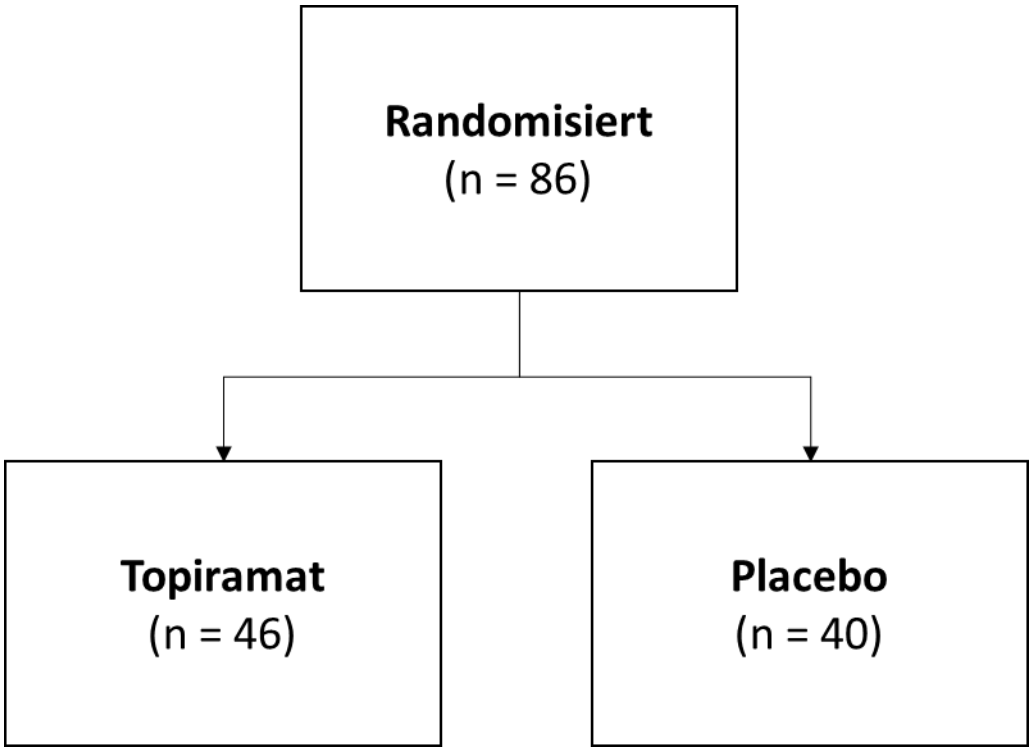


Abbildung 4-100 (Anhang): Patientenfluss in Studie Zhang et al. 2011

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Meador et al. 2003

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit von TPM und VPA als Zusatz zur CBZ-Monotherapie zu vergleich. Die Studie erfolgte unter Einbeziehung umfassender neuropsychologischer Tests zum Vergleich der Auswirkungen auf die kognitive Funktion.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit 2 parallelen Gruppen mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Topiramat und Valproate).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Rekrutierung in der Placebo-Gruppe wurde abgebrochen, nachdem es schwierig wurde Patienten für eine placebokontrollierte Studie zu rekrutieren, nachdem die Topiramat verfügbar wurde.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • schriftliche Einverständniserklärung • Männliche und weibliche Patienten von 16 bis 55 Jahren mit einen IQ von 70 • Auftreten von mindestens 3 partiellen Anfällen während einer 28-tägigen Baseline-Phase trotzstabiler Dosierung von Carbamazepin als Monotherapie (Blutspiegel, 7 bis 13 g/ml). • Frauen mussten im gebärunfähig sein oder eine adäquate Verhütungsmethode anwenden oder einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb der 2 Wochen vor Studienbeginn durchführen. • Der Eintritt in die Studie erforderte ein CT oder MRT, das eine progressiven zerebralen Läsion ausschließt. • Andere Antikonvulsiva außer Carbamazepin mussten 28 Tage vor der Baseline-Behandlung abgesetzt worden sein. <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Nicht-epileptische Anfälle • Behandelbare Ursache der Anfälle • Progressive neurologische Störungen • Status epilepticus innerhalb der letzten 3 Monate • Anamnese einer schweren medizinischen Erkrankung der letzten 2 Jahre oder einer bösartigen Erkrankung in den letzten 5 Jahren • Alkohol- oder Drogenmissbrauch während des letzten Jahres • Psychiatrische Störungen, die eine Behandlung mit einer elektrokonvulsiven Therapie, Beruhigungsmitteln, Antidepressiva

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Monoaminoxidase-Hemmern erforderte. • Schizophrenie, oder andere psychotische Symptome oder Selbstmordversuche • Verwendung von Benzodiazepinen, Barbituraten, Metoclopramid-Hydrochlorid oder routinemäßigen Antihistaminikum • Anamnese von Nephrolithiasis • Patienten, die in den letzten Monaten bereits in eine andere klinische Studie eingeschlossen wurden. • schlechte Compliance mit einer früheren Antikonvulsiva-Therapie • Unfähigkeit, die Medikamente einzunehmen oder den Anfallskalender selbständig oder mit Hilfe einzuhalten. • Patienten, die Acetazolamid, Zonisamid, Triamteren oder Vitamin C (1 g/d), chronische Antazida oder Kalziumpräparate verwendeten oder jegliche Medikamente, die mit Nephrolithiasis in Verbindung gebracht werden, wurden ausgeschlossen. • Patienten, die zuvor mit Topiramat behandelt wurden, waren ebenfalls ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 24 Zentren durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1</u> Interventions-Arm Topiramat 400 mg/Tag <u>Gruppe 2</u> Interventions-Arm Valproate 2250 mg/Tag **Doppelblinde-Phase** Dauer: 20 Wochen <u>8-wöchige Titrationsphase</u> Die Carbamazepin Dosis blieb während der gesamten Phase konstant. Die Topiramat-Dosis wurde mit 50 mg/Tag eingeleitet und über 8-Wochen auf 400 mg/Tag oder die maximal verträgliche Dosis hochtitriert. Die Wahl von 400 mg/Tag Topiramat als Zieldosis in dieser Studie basierte auf früheren klinischen Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Topiramat als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit partiellen Anfällen gezeigt haben. Die Valproate-Dosis wurde mit 250 mg/Tag eingeleitet und auf 2250 mg/Tag bzw. die maximal verträgliche Dosis hochtitriert. Die Zieldosis für Valproate basierte auf einer placebokontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valproate in Kombination mit einem Enzym-induzierenden Antikonvulsivum bei Patienten mit partiellen Anfällen. In dieser Studie betrug die mittlere Valproate-Dosierung während der Stabilisierungsphase 35,6 mg/kg; bei einem 70 kg schweren Patienten ergibt sich aus der hier berichteten Studie eine Zieldosis von 2250 mg/Tag. <u>12-wöchige-Erhaltungsphase</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Während der 12-wöchigen Erhaltungsphase blieben die vorher erreichten Dosierungen der Studienmedikation und Carbamazepin konstant.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% gegenüber der Baseline. **Sekundäre Zielkriterien:** •
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine formale Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	2:2:1-Randomisierung (Placebo: Topiramat 400 mg/Tag: Valproate 2250 mg/Tag)
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Behandlung blieb verblindet, bis alle Patienten die Doppelblindphase abgeschlossen haben und die Datenbank durch den Studiensponsor abgeschlossen wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation wurde in identisch aussehenden Gelatinekapseln bereitgestellt und in identischen Behältern verpackt, womit die Voraussetzungen für eine doppelblindes Design gegeben waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:**
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Topiramat 400 mg/Tag a) n=34 b) n=27

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) n=34 Valproate 2250 mg/Tag a) n=29 b) n=25 c) n=29 Placebo a) n=13 b) n=10 c) n=13
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Randomisierung in die Placebogruppe wurde eingestellt, als es schwierig wurde, Patienten für eine placebokontrollierte Studie zu rekrutieren, nachdem die Studienmedikation Topiramat allgemein verfügbar wurde. Die Schwierigkeiten bei der Rekrutierung führten zur Beendigung der Studie, bevor die für die Auswertung der primären Anzahl von Patienten, die für die Auswertung der primären Wirksamkeitsvariable der Anfallsreduktion geplant waren zu bewerten.
a: nach CONSORT 2010.		

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

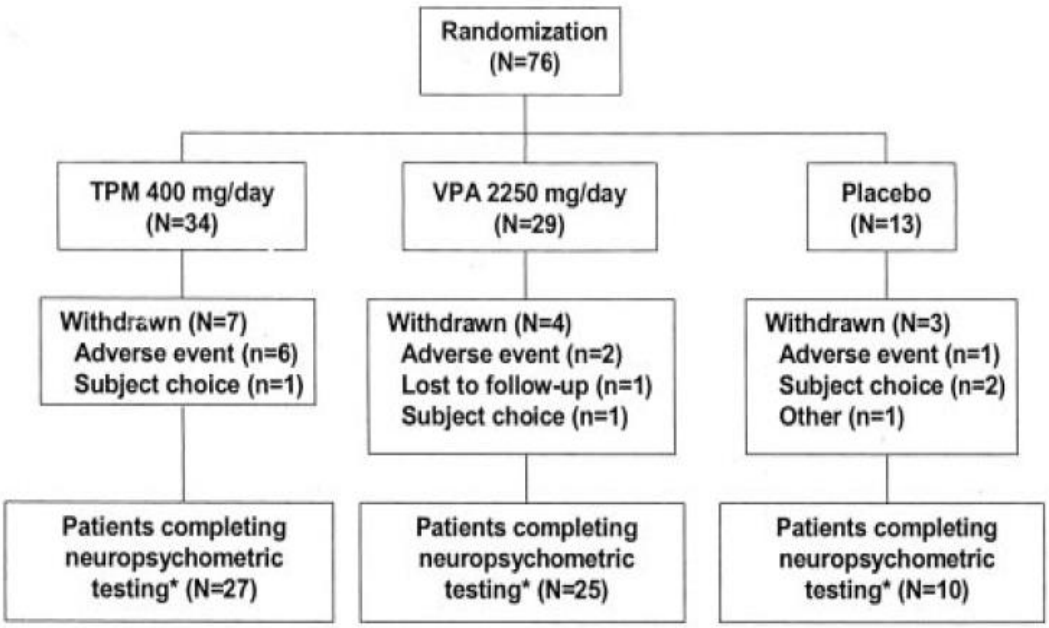


Abbildung 4-101 (Anhang): Patientenfluss in Studie Meador et al. 2003

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Faught et al. 1996

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer partieller Epilepsie mit (oder ohne) generalisierten Anfällen (innerhalb der Baseline: mit wenigstens einem Anfall/Woche = 12) mit dreier unterschiedlicher hoher Dosen von Topiramat (200, 400 und 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 28-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1 für vier Studienarme 200 mg/Tag, 400 mg/Tag, 600 mg/Tag und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 18-65 Jahren (mit Ausnahme eines 68-jährigen und eines 67-jährigen inkludierten Patienten) • Patienten mit guter physischer Gesundheit • Postmenopausale (bzw. nicht zur Schwangerschaft fähige) Frauen • Patienten mit einem maximal fünf Jahre alten EEG, welches eine epilepsietypische (bzw. lokalisationsbezogene) Aktivität konsistent mit der Diagnose einer refraktär partiellen Epilepsie mit (oder ohne) generalisierten Anfällen, zeigt, sowie ein maximal 2 Jahre altes CT oder MRT, welches alternative, progressiv verlaufende neurologische Krankheiten ausschließt • Patienten mussten während der 12-wöchigen Baseline-Phase mindestens ein Anfall/Woche haben während sie auf normaler antikonvulsiver Medikation eingestellt waren <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Schwangere (bzw. zur Schwangerschaft fähige) Frauen • Patienten mit diagnostizierter, progressiver neurologischer Erkrankung • Patienten mit Status Epilepticus, psychischer Störung, bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder anderer akuten oder chronischen Krankheitsstörfaktoren • Patienten mit Nephrolithiasis • Patienten, welche in den 60 Tagen zuvor bereits eine andere experimentelle Medikation zu sich genommen haben • Patienten mit Normabweichungen verschiedener klinischer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborparameter bei der Baseline-Untersuchung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	17 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 12-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens einem Anfall/Woche = 12 aufweisen mussten, während sie auf ein bzw. zwei antikonvulsive Medikationen auf therapeutischer Blutplasmakonzentration eingestellt waren, folgte die 16-wöchige doppelblinde Phase, welche sich wiederum in eine 4-wöchige Dosisfindungs- und eine 12-wöchige Erhaltungsphase aufgliederte. Die Dosisfindungsphase begann mit 100 mg/Tag Topiramat bzw. Placebo und steigerte sich wöchentlich sukzessive bis zur gruppenspezifischen Zieldosis bzw. der individuellen, maximal tolerierten Dosis im Zusatz zur grundständigen antikonvulsiven Medikation. In der Erhaltungsphase wurde die Zieldosis bzw. Placebo dann aufrechterhalten. Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in eine offene Langzeitstudie übergehen oder die Medikation graduell absetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer partieller Epilepsie mit (oder ohne) generalisierten Anfällen mit dreier unterschiedlicher hoher Dosen von Topiramat (200, 400 und 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktärer partieller Epilepsie mit oder ohne generalisierten Anfällen mit dreier unterschiedlicher hoher Dosen von Topiramat (200, 400 und 600 mg/Tag), bezüglich der Anzahl von Anfällen (nach Tagebuch, mit anschließender Klassifikation der Anfälle in 1) einfach partiell, 2) komplex partiell und 3) partiell mit Hang zu sekundär generalisiert sowie, wenn möglich, dauert und mögliche Cluster der Anfälle in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion der mittleren Anfallsrate von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die 50% oder mehr Reduktionen der Anfallfrequenz zeigten, sowie prozentualer Reduktionsanteil der sekundären, generalisierten Anfälle insgesamt (Responder) • Bestätigung der Verbesserung durch eine globale Evaluation der Verbesserungen durch den Untersucher (Mit den Dimensionen: 1) Schlechter 2) Unverändert 3) minimale Verbesserung und 4) Moderate Verbesserung 5) Markante Verbesserung sowie die medikamentöse Gesamtbewertung der Patienten (Dimensionen: 1) Schlecht 2) Angemessen 3) Gut 4) Exzellent • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase nach der Codierung des WHOART (World Health Organization adverse reaction terminologoy) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (physische und neurologische Untersuchungen) sowie Vitalparameter bzw. kompletter klinischer Laborbatterie und opthalmologischer und audiometrischer Untersuchungen sowie Röntgenaufnahme der Brust • Bestätigung der Sicherheit der bezüglich der Antikonvulsiva-Blutplasmakonzentration (inklusive des Topiramats) im Vergleich zur Baseline-Phase **Erhebungszeiträume:** Review der Anfalltagebücher durch den Untersucher bei jedem Besuch und Klassifizierung der Anfälle. Untersuchungen der Sicherheit bzw. Nebenwirkungen und klinischer Parameter zu jedem Besuch. Symptome, die während der doppelblinden Phase entstanden und nicht während der Baseline-Phase vorhanden waren oder während der Baseline-Phase vorhanden waren sich aber in der doppelblinden Phase verschlechterten, wurden als TEAE (Treatment emergent adverse event) angesehen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Topiramat und Placebo-Tabletten waren in Verpackung und Erscheinung gleich, Patienten erhielten nie mehr als sechs Tabletten/Tag, Patienten in der 200 mg/Tag und 400 mg/Tag erhielten Kombinationen aus Topiramat und Placebo-Tabletten, um die Verblindung aufrecht zu erhalten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Intent-to-Treat-Wirksamkeitsanalysen enthielten alle Daten, die während der doppelblinden Phase (bzw. Dosisfindungs- und Erhaltungsphase) erhoben wurden **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Häufigkeit refraktär partieller Anfälle mit (oder ohne) sekundären, generalisierten Anfällen in der doppelblinden – im Vergleich zur Baseline-Phase“ wurde wie folgt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berechnet: Zunächst wurde die prozentuale Reduktion der mittleren Anfälle von der Baseline- zur doppelblinden Phase pro Studienarm ermittelt. Diese wurden dann für paarweise Vergleiche der drei Studienarme der Topiramat-Dosierungen 200 mg/Tag, 400 mg/Tag und 600 mg/Tag mit dem Placebo mit drei separaten 2-Faktoren (Behandlung, Behandlungszentrum, Behandlung – Behandlungszentrum Interaktion) ANOVA nach Rängen genutzt **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Der Prozentsatz der Patienten mit einer Reduktionsrate ≥ 50% der Anfallsrate im Vergleich zur Baseline-Phase wurden zusätzlich mit der Cochran-Mantel-Haenszel Methode analysiert. Zum Vergleich der Häufigkeit generalisierter Anfälle wurden alle Topiramat-Gruppen kombiniert und mit der Placebo-Gruppe verglichen, mithilfe einer ANOVA nach Rängen (prozentuale Reduktion der generalisierten Anfälle von der Baseline-Phase zur doppelblinden Phase). Andere Analysen inkludierten alle Behandlungsgruppen für eine Test auf Dosis-Wirkung. Diese Analysen wurden dann mit oder ohne Daten von der Placebo-Gruppe geführt. Die Dosis-Wirkungs Analyse für die prozentuale Reduktion in der mittleren monatlichen Anfallsrate wurde durch den Jonckheere-Terpstra-Test durchgeführt. Eine gleiche Analyse, die die Behandlungsgruppen mit Berücksichtigung der Patienten, die eine Reduktion von ≥ 50% der Anfälle im Mittel zeigte, wurde durch den Cochran-Armitage-Test durchgeführt. Globale Evaluationen der Verbesserungen der Untersucher und die medikamentöse Gesamtbeurteilung der Patienten wurden durch den Wilcoxon Rangsummentest, stratifiziert nach dem Faktor „Behandlungszentrum“ analysiert. Mithilfe einer Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) wurde der Vergleich der Blutplasmakonzentration der einzelnen Patienten bzw. deren mittlere Änderung der Blutplasmakonzentration unter unterschiedlicher Dosis bzw. Placebo von der Baseline- Phase zur doppelblinden Phase analysiert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die	Topiramat 200 mg/Tag a) 45 b) 45 c) 45 Topiramat 400 mg/Tag

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 45 b) 45 c) 45 Topiramat 600 mg/Tag a) 46 b) 46 c) 46 Placebo a) 45 b) 45 c) 45
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

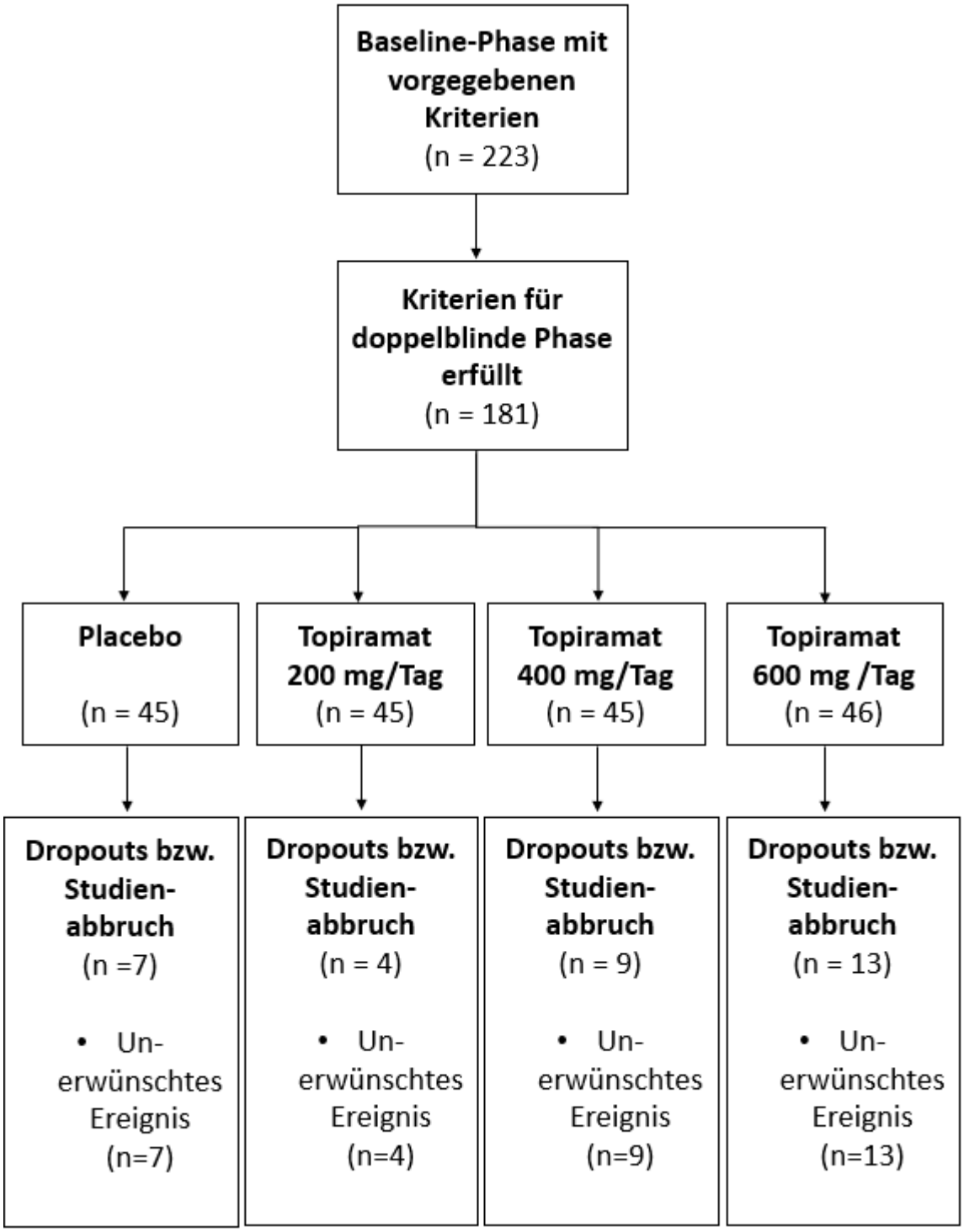


Abbildung 4-102 (Anhang): Patientenfluss in Studie Faught et al. 1996

Tabelle 4-244 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Gram et al. 1977

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (20-25 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Phase-III-Studie mit Cross-over und Zuteilungsverhältnis 1:1 für Valproinsäure (20-25 mg/kg/Tag)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Patienten im Alter von 8-63 Jahren • Patienten, die wenigstens 1 Anfall/Woche in den letzten 2 Monaten hatten trotz begleitender, antikonvulsiver Therapie Bekannte Ausschlusskriterien • Patienten mit manifester Diabetes mellitus • Patienten mit Thrombozytopenie • Schwangere Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht bekannt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der Randomisierung zu den initialen Gruppen (Placebo oder Valproinsäure) zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation fand eine 4-wöchige Dosisfindungsphase statt mit 20-25 mg/kg/Tag in 4 täglichen Rationen Valproinsäure bzw. Placebo, welche für weitere 8-Wochen gehalten wurde. Nach Woche 12 fand das Cross-Over statt, die 4 Wochen andauerte und für die ursprüngliche Placebo-Gruppe eine Dosisfindungsphase und für die ursprüngliche Valproinsäure-Gruppe den Übergang zu einer Placebo-Medikation bedeutete. Darauf folgten weitere 8-Wochen Erhaltungsphase mit jeweils 20-25 mg/kg/Tag Valproinsäure bzw. Placebo bis Woche 24, der eine Abtitrations-Phase folgte
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (20-25 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (20-25 mg/kg/Tag) bezüglich der prozentualen Änderung der Anzahl von Anfällen • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich von EEG-Aufnahmen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich eines möglichen psychotropen Effekts • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich klinischer Untersuchungen (EKG, Röntgenaufnahme des Thorax, neurologische Untersuchungen, Gewicht) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Veränderung des Blutplasmalevels der grundständigen, antikonvulsiven Medikation **Erhebungszeiträume:** Psychologische Tests, Screening auf Nebenwirkungen und klinische Untersuchungen zu Beginn (Woche 0), Woche 12 und Woche 24. Erhebung eines EEGs zu Woche 12 und Woche 24. Blutabnahme und Testung des Serums zu in den Dosisfindungsphasen (Wochen 0-4, 12-16) wöchentlich, in den Erhaltungsphasen (Wochen 4-12, 16-24) alle 2 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: • Schwerwiegende Erhöhung der Anfälle • Verschlechterung der allgemeinen Kondition

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja, bis auf einen Epileptologen, der die Behandlung überwachte c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	VPA und Placebo-Tabletten waren von identischer Erscheinung
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Testung der ursprünglichen, randomisierten Gruppen auf signifikante Unterschiede des Alters, Geschlechts, Ätiologie, Anzahl der Anfälle, vorherige und derzeitige antikonvulsive Medikation, Art der Anfälle etc. mithilfe des Mann-Whitney-Tests und dem exakten Test nach Fisher. **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Für den Vergleich der Phasen von Placebo- zu Valproinsäure-Medikation wurden die prozentualen Veränderungen der Anzahl der Anfälle klassifiziert in: 1) Exzellenter Effekt: Prozentuale Reduktion um mehr als 66%, 2) Guter Effekt: Prozentuale Reduktion um 50-66%, 3) Geringer Effekt: Prozentuale Reduktion um 33-49% und 4) Fehlender Effekt: Reduktion ≤32% - Erhöhung der Anzahl bis 33%, 5) Verschlimmerung: Erhöhung der Anzahl der Anfälle um mehr als 33%. Veränderungen des EEG-Bildes wurden ebenfalls klassifiziert: 1) Verbesserung 2) leichte Verbesserung 3) Unverändert 4) leichte Verschlechterung 5) Verschlechterung und anschließender Klassifizierung der Ursache der Veränderung in 1) Grundaktivität 2) paroxysmale Aktivität 3) Spike-Aktivität oder 4) fokale Aktivität. Nichtparametrische Varianzanalyse für Unterschiede zwischen Placebo- und VPA-Gruppe. **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Korrelationsanalysen nach Spearmann-Rho zwischen klinischem Rating des Effekts und der Anzahl der eingenommenen Medikation sowie Geschlecht, Alter, Ätiologie und Art des Anfalls und des Effekts der Behandlung, sowie Korrelation zwischen klinischem und EEG-Rating. Test nach Friedman zur Überprüfung der Variation von VPA-Leveln im Blut während der Behandlung. Pratts Test zur Überprüfung, ob die begleitende antikonvulsive Medikation bezüglich des Blutplasmalevels konstant war (Überprüfung von Phenytoin, Phenobarbital/Primidon, Carbamazepin und Clonazepam, Sulthiame und Rhosuximid). Unterschiedstestung bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen und des Gewichts (Pratts-Test)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Valproinsäure (20-40 µg/ml)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Unklar b) 18 c) 18 Placebo a) Unklar b) 17 c) 17
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Studienbeginn:** 07. Juli 1975 **Studienende:** 15. Dezember 1975
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet
a: nach CONSORT 2010.		

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

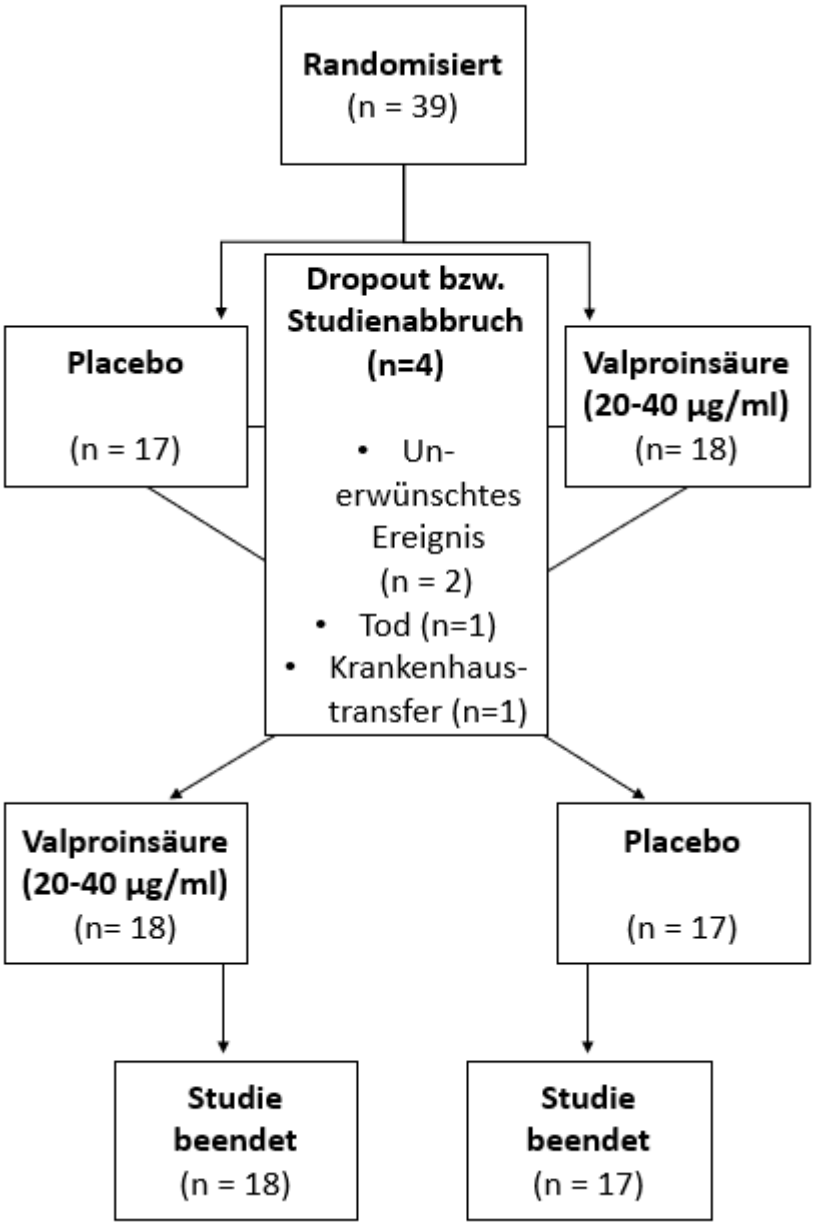


Abbildung 4-103 (Anhang): Patientenfluss in Studie Gram et al. 1977

Tabelle 4-245 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Meador et al. 2003

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens 3 registrierten Anfällen) mit Topiramat (400 mg/Tag bzw. maximal tolerierte Dosis) oder Valproinsäure (2250 mg/Tag bzw. maximal tolerierte Dosis) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form von Carbamazepin (7-13 µg/ml), welches die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:2:1 für die Studienarme Topiramat 400 mg/Tag, Valproinsäure 2250 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form von Carbamazepin (7-13µg/ml)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 16-55 Jahren • Patienten mit einem IQ ≥ 70 • Patienten, die wenigstens 3 Anfälle/Monat in der 28-tägigen Baseline-Phase aufweisen konnten, während sie auf dem Antikonvulsivum Carbomazepin eingestellt waren • Gebärunfähige bzw. verhütende Frauen mit einem negativen Schwangerschaftstest, der maximal 2 Wochen alt war • Patienten mit CT oder MRT-Aufnahme, welches eine mögliche progressive, zerebrale Läsion ausschließt • Patienten welche jegliche antikonvulsive Medikation (bis auf CBZ) 28 Tage zuvor abgesetzt hatten <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen oder einer behandelbaren Ursache von Anfällen • Patienten mit progressiver, neurologischer Erkrankung • Patienten mit Status Epilepticus in den letzten 3 Monaten • Patienten mit einer Anamneseeiner schwerwiegenden Erkrankung in den letzten 2 Jahren oder Malignität in den letzten 5 Jahren • Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr • Patienten mit einer vergangenen Anamnese psychischer oder mentaler Störungen welche elektrokonvulsive Therapie erforderten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten welche auf Beruhigungsmittel, Antidepressiva, Monoaminooxidase-Hemmer eingestellt waren • Patienten mit Schizophrenie oder anderer psychotischer Symptomatik, wie z.B. ein Selbstmordversuch • Pateinten welche auf Benzodiazepine, Barbiturat, Metoclapramid oder Antihistaminen eingestellt waren • Patienten mit Nephrolithiasis • Patienten mit experimenteller Medikamenteneinnahme im letzten Monat • Patienten mit schlechter antikonvulsiver Verträglichkeit • Patienten die unfähig waren, die Medikation einzunehmen und das Anfallstagebuch zu führen • Patienten welche auf Acetazolamid, Zonisamid oder Triamteren, Vitamin C (>1g/Tag), chronische Antazida oder Calciumpräparate oder einer anderen Medikation mit einer Nephrolithiasis assoziiert, eingestellt waren • Patienten die zuvor mit Topimarat behandelt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	24 Studienorte in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 28-tägigen Baseline-Phase, in der die Patienten trotz antikonvulsiver Medikation (CBZ-Monotherapie, 7-13µg/ml) wenigstens 3 refraktär-partielle Anfälle aufweisen mussten, folgte die 20-wöchige doppelblinde Phase, welche sich wiederum in eine 8-wöchige Dosisfindungs- und eine 12-wöchige Erhaltungsphase aufgliederte. Die Dosisfindungsphase begann mit Topiramat 50 mg/Tag und wurde sukzessive über 8 Wochen bis zu 400 mg/Tag bzw. die maximal tolerierte Dosis gesteigert (TPM-Gruppe), bzw. begann mit Valproinsäure 250 mg/Tag und steigerte sich sukzessive bis zu 2250 mg/Tag bzw. die maximal tolerierte Dosis im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form von CBZ. Die Patienten führten die doppelblinde Behandlung bis zum Ende der Studie fort oder sie frühzeitig ausschieden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens 3 registrierten Anfällen) mit Topiramat (400 mg/Tag bzw. maximal tolerierte Dosis) oder Valproinsäure (2250 mg/Tag bzw. maximal tolerierte Dosis) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form von Carbamazepin (7-13 µg/ml), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte. **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		refraktärer-partieller Epilepsie mit Topiramat (400 mg/Tag bzw. maximal tolerierte Dosis) oder Valproinsäure (2250 mg/tag bzw. maximal tolerierte Dosis) zusätzlich zur antikonvulsiven Medikation in Form von Carbamazepin (7-13µg/ml) im Vergleich mit einem Placebo bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anfallsfrequenz von der Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der erhobenen neuropsychologischen Tests (13 Tests mit 24 Parametern, welche fünf neurobehavoriale Konstrukte beinhaltete) der neuropsychologischen Batterie, in Form der signifikanten Änderungen der Testergebnisse von der Baseline- zum Ende der Dosisfindungsphase und der Baseline- und Erhaltungs-Phase, hierbei wurden folgende Tests hinzugezogen: 1) Aufmerksamkeit/Wachsamkeit: Continuous Performance Test und Digit Cancellation Test, 2) Psychomotorische Geschwindigkeit: Choice Reaction Time, Lafayette Grooved Pegboard, 3) Gedächtnis: MCG complex figures und WMS-R (Logical Memory from Wechsler Memory Scale-revised 4) Andere kognitive Tests: Symbol Digit Modalities Test, Timed graphomotor coding task, Controlled Oral Word Association Test (COWA) und Stroop, 5) Subjektive Verhaltensmessungen: POMS und QOLIE-89 • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase (Klassifiziert nach der Codierung des WHOART) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich klinischer Untersuchungen (neurologischer und physischer Untersuchungen, inklusive Gewicht, Vitalparameter, Labortests • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Blutplasmakonzentration eingestellter Medikationen **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Patienten führten ein tägliches Anfallstagebuch, die Erhebung der neuropsychologischen Batterie erfolgte am Ender der Baseline-Phase, Ende der Dosisfindungs-Phase und am Ende der Erhaltungs-Phase bis auf den QOLIE-89-Fragebogen, welcher nur am Ende der Baseline und Erhaltungs-Phase erhoben wurde. Die neuropsychologischen Tests wurde in einer spezifischen, individuellen Reihenfolge erhoben und wurde darüber nicht durchgeführt bzw. verschoben, wenn 1) ein Anfall die letzten 24 Stunden vorlag, 2) ein Cluster von Anfällen die letzten 48 Stunden vorlag, 3) eine Antihistamin-Administration die letzten 72 Stunden, 4) Alkoholkonsum die letzten 8 Stunden, 5) Benzodiazepinee die letzte Woche, 6) unüblicher Kaffee- oder Nikotinkonsum zuvor. Physische und neurologische Untersuchungen zu Beginn und Ende der Studie. Vitalparameter wurden zu jedem Besuch untersucht, klinische Labortests zu Baseline, nach 28 Tagen Behandlung und am Ende der Studie. Berichte über Nebenwirkungen, die mit der Behandlung im Zusammenhang standen wurden durch Patienten oder Eltern gemeldet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit der Annahme, dass der wahre Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, 38% für Valproinsäure-Behandlung und 44% für die Topiramat-Behandlung betrug, war die erforderliche Stichprobengröße n=68 sowohl in der VPA als auch TPM-Gruppe. Final hätten 170 Patienten in einem Verteilungsverhältnis von 2:2:1 zu TPM, VPA und der Placebo-Gruppe aufgeteilt werden müssen. Diese Zahl kam aufgrund von Rekrutierungsproblemen zur Placebo-Gruppe nicht zustande
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung seitens des Studiensponsors mit individuellem Randomisierungsplan für jedes Behandlungszentrum
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Sponsor der Studie hat die Randomisierungsliste erstellt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	VPA, TPM und Placebo-Medikationen wurden in identisch aussehenden Gelkapseln und Verpackungen ausgegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „prozentualer Anteil der Responder von der Baseline- zur doppelblinden Phase“ von TPM, VPA und Placebo hatte durch eine zu geringe Fallzahl eine geringe Teststärke. Aufgrund der Sensitivität der neuropsychologischen Tests konnten diese statistisch evaluiert werden. Tests auf Effekte der Behandlungen auf die erhobene neuropsychologische Batterie in Form von kognitiven Effekten waren zweiseitig und auf einem 5%-Signifikanzlevel. Für jeden Test wurden die Veränderungen von 1) der Baseline- zur Ende der Dosisfindungs-Phase und 2) Baseline- zum Ende der Erhaltungsphase anhand eines ANCOVA-Modells mit den Faktoren Behandlung und Baseline-Ergebnis als Kovariate berechnet. Hierzu wurden paarweise Vergleiche der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests durchgeführt **Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:** Vergleich der Blutplasmakonzentration, Behandlungseffekte auf das Gewicht sowie Auftreten von Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsgruppen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Topiramat (400 mg/Tag) a) 34 b) 34 c) 27* *= 27 Patienten, die alle drei neuropsychologischen Erhebungen absolviert haben und somit bezüglich der primären Wirksamkeitsvariable evaluiert werden konnten Valproinsäure (2250 mg/Tag) a) 29 b) 29 c) 25* *= 25 Patienten, die alle drei neuropsychologischen Erhebungen absolviert haben und somit bezüglich der primären Wirksamkeitsvariable evaluiert werden konnten Placebo a) 13 b) 13 c) 10* *= 10 Patienten, die alle drei neuropsychologischen Erhebungen absolviert haben und somit bezüglich der primären Wirksamkeitsvariable evaluiert werden konnten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

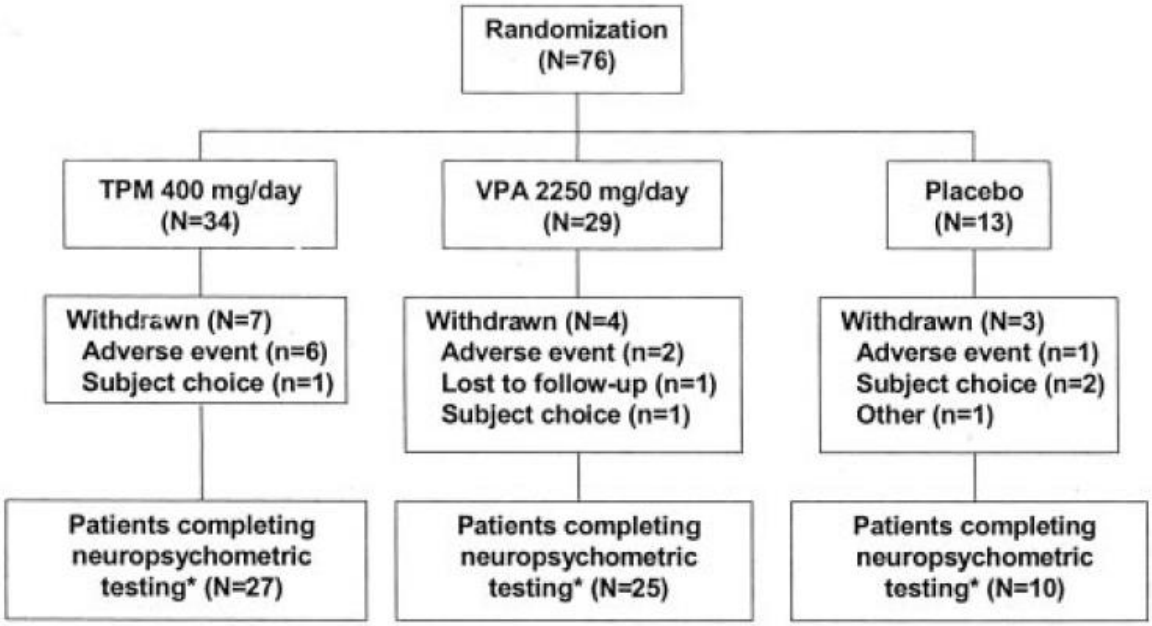


Abbildung 4-104 (Anhang): Patientenfluss in Studie Meador et al. 2003

Tabelle 4-246 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Crawford et al. 1983

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (25-30 mg/kg/Tag) und Progabid (30-40 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, einfach-verblindete, Placebo-kontrollierte, (geplante 76-wöchige Phase-III-Studie) mit Cross-over und Zuteilungsverhältnis 1:1:1 für die Studienarme Valproinsäure (20-25 mg/kg/Tag), Progabid (30-40 mg/kg/Tag) und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Versuchsdesign wurde nicht wie geplant abgeschlossen, weil die Aufsichtsbehörde die weitere Durchführung der klinischen Studie aufgrund des Auftretens von erhöhten Leberenzymen bei Patienten, welche Progabid erhielten, untersagte. Die Unterbrechung bzw. frühzeitige Beendigung der Studie erfolgte in der finalen Phase der Studie. Trotzdem waren genügend Patienten den verschiedenen Behandlungen ausgesetzt, um eine Analyse zu rechtfertigen. Letztlich erhielten 59 Patienten für durchschnittlich 145,2 ± 8,2 (Spannweite: 15 – 251) Progabid, 56 Patienten für durchschnittlich 164,0 ± 7,0 (Spannweite: 7-217) Valproinsäure und 58 Patienten für durchschnittlich 153,8 ± 7,4 (Spannweite: 7-212) Placebo. Ein ebenfalls ursprünglich geplantes doppelblindes Studiendesign konnte ebenfalls nicht garantiert werden, mit folgender Begründung: • Patienten mit Progabid-Medikation klagten über eine erhebliche Gelbfärbung des Urins • Patienten mit Valproinsäure-Medikation klagten über gastroenterale Beschwerden, wahrscheinlich ausgelöst durch einer fehlenden enterischen Beschichtung der Tabletten. Einige Patienten mussten anschließend mit beschichteten Tabletten versorgt werden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Patienten im Alter von 15-65 Jahren • Patienten mit schweren, partiellen oder generalisierten Anfällen (durch Beobachtung oder EEG bestätigt) die wenigstens 1 Anfall/Woche in den letzten 6 Monaten hatten trotz begleitender, antikonvulsiver Therapie • Patienten mussten in der Lage sein, ein Anfallstagebuch zu führen • Gebärunfähige und verhütende Frauen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bekannte Ausschlusskriterien • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten mit progressiver, neurologischer Erkrankung • Schwangere Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Nicht bekannt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Das (ursprünglich geplante) Studiendesign sah wie folgt aus: Nach der Randomisierung zu den initialen Gruppen (Progabid, Valproinsäure und Placebo) zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation fand eine 2-wöchige Dosisfindungsphase statt, bei der die Patienten sukzessive, mit jedem Besuch eine Steigerung von 1 Tablette (Progabid: 300 mg Tabletten, Valproinsäure: 200 mg-Tabletten) erhielten, bis sie die finale Dosis von Progabid (30-40 mg/kg/Tag) oder Valproinsäure (25-30 mg/kg/Tag) bzw. Placebo erreichten, zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation, deren Blutplasmalevel aufrecht erhalten wurde, außer klinische Gründe (Nebenwirkungen, Anfallserhöhung o.ä.) sprachen für eine Erhöhung der Dosis. Nach einer 6-monatigen Erhaltungsphase folgte das Crossover und eine weitere 2-wöchige Dosisfindungsphase, bis die nächste 6-monatige Erhaltungsphase und ein letztes Crossover bzw. letzte Dosisfindung- und Erhaltungsphase folgten, sodass alle Patienten alle drei Medikationen erhalten sollen Einschränkungen des geplanten Studiendesigns sind in Punkt 3b (Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn) zu finden
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (25-30 mg/kg/Tag) und Progabid (30-40 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (25-30 mg/kg/Tag) und Progabid (30-40 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo bezüglich der prozentualen Reduktion aufgetretener Anfälle im Vergleich (Tonisch-klonische, partielle und alle Anfallsarten kombiniert) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des prozentualen Auftretens von (klassifizierten) Nebenwirkungen der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungen im Vergleich • Bestätigung der Sicherheit bezüglich klinischer Untersuchungen (EKG, Röntgenaufnahme des Thorax, neurologische Untersuchungen, Gewicht) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Veränderung hämatologischer Werte (Hämoglobin, rote und weiße Blutkörperchen, Thrombozytenanzahl, y-GT, SGOT, SGPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Harnstoff und Elektrolyte, Kreatinin, Serumprotein und Blutzucker) sowie der Blutplasmawerte der begleitenden antikonvulsiven Medikation **Erhebungszeiträume:** Patienten führten ein Anfallstagebuch, Blutproben wurden zu jedem Besuch entnommen, spätestens aber alle 2 Monate. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital wurden nach der Methode von Perchalsk, Valproinsäurespiegel nach der Methode von Chard und Progabid und dessen Metabolitenspiegel nach der Methode von Padovani
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie und die unterschiedlichen Zeiträume, die die Patienten die Behandlungen erhielten, beziehen sich die erhobenen Zielkriterien bzw. Vergleiche auf vier wöchentliche Anfallshäufigkeiten abgeleitet für jeden Patient, der alle drei Therapien erhalten hat
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geschätzt, dass eine Endpopulation von 30-36 Patienten genügend Teststärke bieten würden, um einen Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Progabid, Valproinsäure und Placebo zeigen zu können
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt (außer administrative Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch für Patienten mit erhöhten Leberenzymen, die Progabid erhielten)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde durch 3x3 lateinische Quadrate erreicht
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde als Doppelblindstudie geplant. Ob die Verblindung bis zum Studienende aufrechterhalten werden konnte, ist unklar. Die Studie berichtet von Klagen der Patienten bezüglich einer Gelbfärbung des Urins bei Progabid und gastroenteralen Beschwerden durch fehlende enterische Beschichtung der Valproinsäure, die zu einer lediglich einfachen Verblindung der Studie geführt hatten
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht bekannt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie und die unterschiedlichen Zeiträume, die die Patienten die Behandlungen erhielten, beziehen sich die erhobenen Zielkriterien bzw. Vergleiche auf vier wöchentliche Anfallshäufigkeiten abgeleitet für jeden Patient, der alle drei Therapien erhalten hat **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Wirksamkeitsanalyse bezüglich „der prozentualen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Reduktion aufgetretener Anfälle im Vergleich (Tonisch-klonische, partielle und alle Anfallsarten kombiniert)“ der drei Behandlungsformen wurde der Friedman-Test bzw. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Nicht-parametrische Varianzanalyse zur Testung der Unterschiede bezüglich der Anfallsrate bei verschiedenen Medikationssequenzen (Placebo-Progabid-Valproinsäure, Valproinsäure-Progabid-Placebo usw.) **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Inzidenz (und Klassifizierung) der Nebenwirkungen per deskriptiver Tabelle, Wechselwirkungen mit der Konzentration begleitender antikonvulsiver Medikation sowie hämatologischer Werte (deskriptiv)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Einige Subgruppenanalysen wurden durchgeführt. Dort gab es keine Hinweise darauf, dass Patienten mit partiellen oder generalisierten Epilepsien sich in ihren Reaktionen Unterschieden. Ergebnisse waren nicht davon beeinflusst, ob der Patient Phenytoin einnahm oder nicht, was die Hypothese nicht stütze, dass jede antiepileptische Wirkung von Progabid rein aufgrund der Wechselwirkung von Phenytoin vorhanden ist
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 64 b) 64 c) 51* *= Primäres Zielkriterium der Anfallsänderung auf vier wöchentliche Anfallshäufigkeiten abgeleitet für jeden Patient, der alle drei Therapien erhalten hat, da die Zeiträume der Behandlungen jeweils unterschiedlich waren. Alle Patienten inklusive Drop-Outs wurden bei der Analyse der Nebenwirkungen inkludiert Genaue Aufschlüsselung nach Gruppen unklar
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme /	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Versuchsdesign wurde nicht wie geplant abgeschlossen, weil die Aufsichtsbehörde die weitere Durchführung der klinischen Studie aufgrund des Auftretens von erhöhten Leberenzymen bei Patienten, welche Progabid erhielten, untersagte. Die Unterbrechung bzw. frühzeitige Beendigung der Studie erfolgte in der finalen Phase der Studie
a: nach CONSORT 2010.		

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

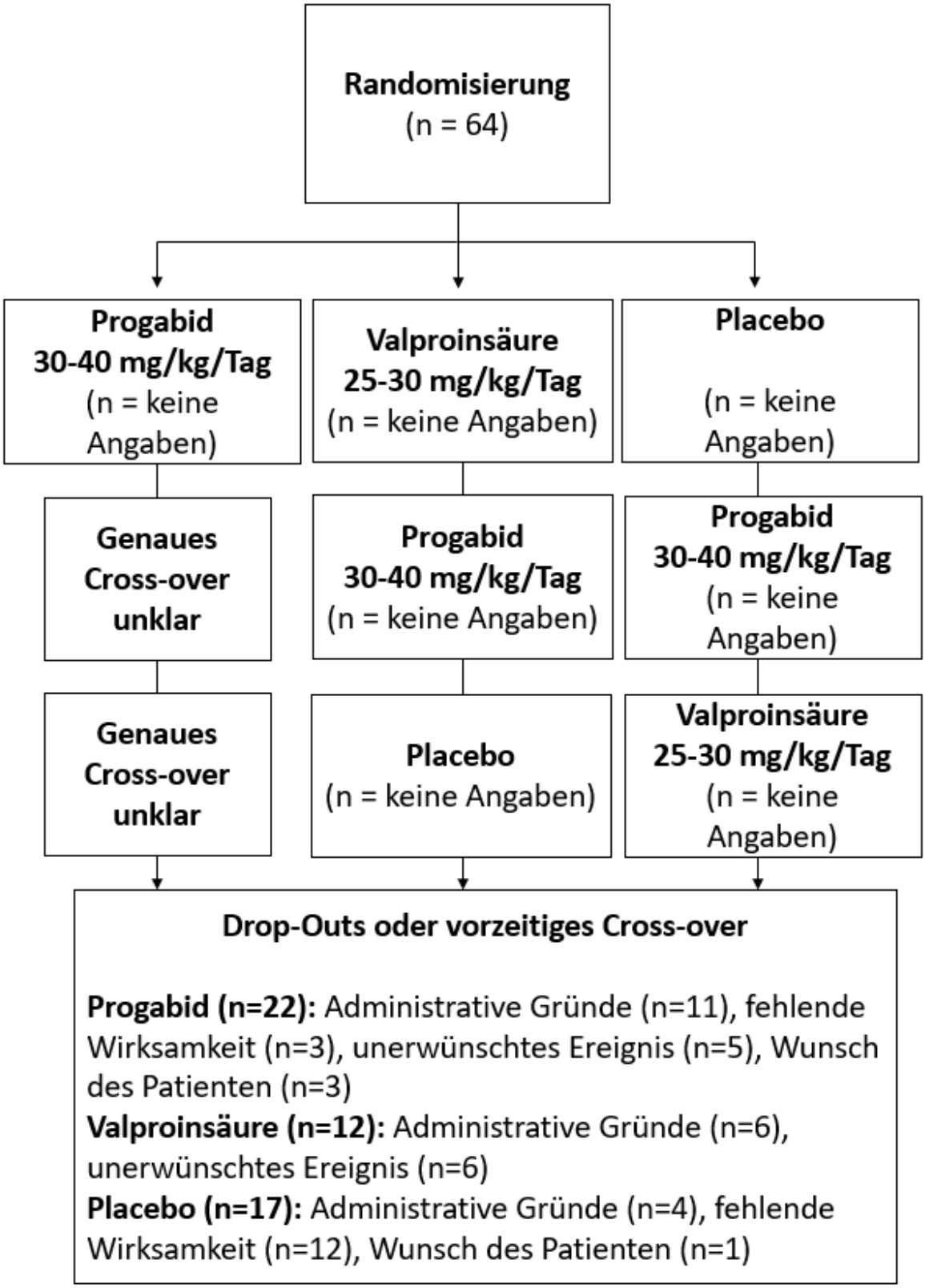


Abbildung 4-105 (Anhang): Patientenfluss in Studie Crawford et al. 1986

Tabelle 4-247 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Iivanainen et al. 1990

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (1000 mg/Tag) oder Taltrimid (400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form einer Carbamazepin-Monotherapie (400 – 1200 mg/Tag), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 36-wöchige Phase-III-Studie mit Cross-over und Zuteilungsverhältnis 1:1:1 für die Studienarme Valproinsäure (1000 mg/Tag), Taltrimid (400 mg/Tag) und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Bekannte Einschlusskriterien • Patienten, die wenigstens 3 Anfälle/ hatten trotz konstantem Carbamazepin-Serumlevels (Refraktäre Epilepsie) Bekannte Ausschlusskriterien • Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen der Leber, Nieren, des Blutes, des Herzens (z.B. kardiale Arrythmien) oder neurologische Erkrankungen (z.B. progressive Erkrankungen) • Schwangere Frauen oder Frauen, die nicht ausreichend verhüteten • Patienten mit photosensitiver Epilepsie • Patienten mit einem bekannten Risiko von Status Epilepticus mit tonisch-klonischen Anfällen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Universität von Helsinki, Institut für Neurologie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der randomisierten Reihenfolge (Placebo, Valproinsäure, Taltrimid) zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation (Carbamazepin-Monotherapie) gab es jeweils eine 3-monatige Behandlungs- bzw. Erhaltungsphase mit Valproinsäure (1000 mg/Tag), Taltrimid (400 mg/Tag) oder Placebo, jeweils 2x täglich. Dieser folgten zwei Cross-over mit jeweils zwei 3-monatigen Erhaltungsphasen, sodass alle Patienten durch das Cross-over jeweils Placebo, Valproinsäure (1000 mg/Tag) und Taltrimid (400 mg/Tag) für jeweils 3 Monate verabreicht bekamen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (1000 mg/Tag) oder Taltrimid (400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form einer Carbamazepin-Monotherapie (400 -1200 mg/Tag), welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktärer Epilepsie mit Valproinsäure (1000 mg/Tag) und Taltrimid (400 mg/Tag) bezüglich der prozentualen Änderung der Anzahl von Anfällen bzw. prozentualen Reduktion der Anfälle beim Vergleich der medikamentösen Behandlung mit Placebo • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die 50% oder mehr Reduktion der Anfälle zeigten (Responder) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Veränderung des Serumlevels der antikonvulsiven Medikation (Carbamazepin und Valproinsäure durch Enzyme-linked Immunsorbent Assay) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der verschiedener hämatologischer Werte (Bluthämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Serum-Alanin-Aminotransferase,alkalische Phosphatase, Amalyse und Kreatinin) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Art und Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich der Behandlungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich neurologischer und körperlicher Untersuchungen **Erhebungszeiträume:** Untersuchung der Patienten vor Beginn der Studie und zu Monat 1 und 3 jeder Behandlungs- bzw. Erhaltungsphase. Kalkulation bezüglich der Wirksamkeit zu Monat 1 (zur Feststellung möglicher Effekte des Cross-overs) und Monat 3 jeder Erhaltungsphase. Verteilung der Medikamente, neurologische und körperliche Untersuchungen, Blutentnahme sowie Sicherstellung der Anfallstagebücher und beobachteter Nebenwirkungen zu jedem Besuch
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung mit Zuteilungsverhältnis 1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Jeder Patient hatte einen individuellen Studiencode
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	a) Ja b) Ja c) Ja Ein Komitee aus 2 Neurologen und 3 Pharmakologen haben die einzelnen Fälle vor Öffnen des Codes bearbeitet

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Taltrimid (200 mg), Valproinsäure (500 mg) und Placebo-Tabletten waren gleich in der Erscheinung
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Eine Split-Plot-Varianzanalyse wurde verwendet, um Unterschieden zwischen den Mitteln (Prozentuale Anfallsraten, Serumkonzentrationen) zu vergleichen. Die Wichtigkeit der Arzneimittelreihenfolge (Sequenz der Behandlungsarme) wurde getestet, indem zwei Latin-Square-Designs mit jeweils 6 Personen gebildet wurden und um den Carry-Over-Effekt auszugleichen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 17 b) 17 c) 13
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

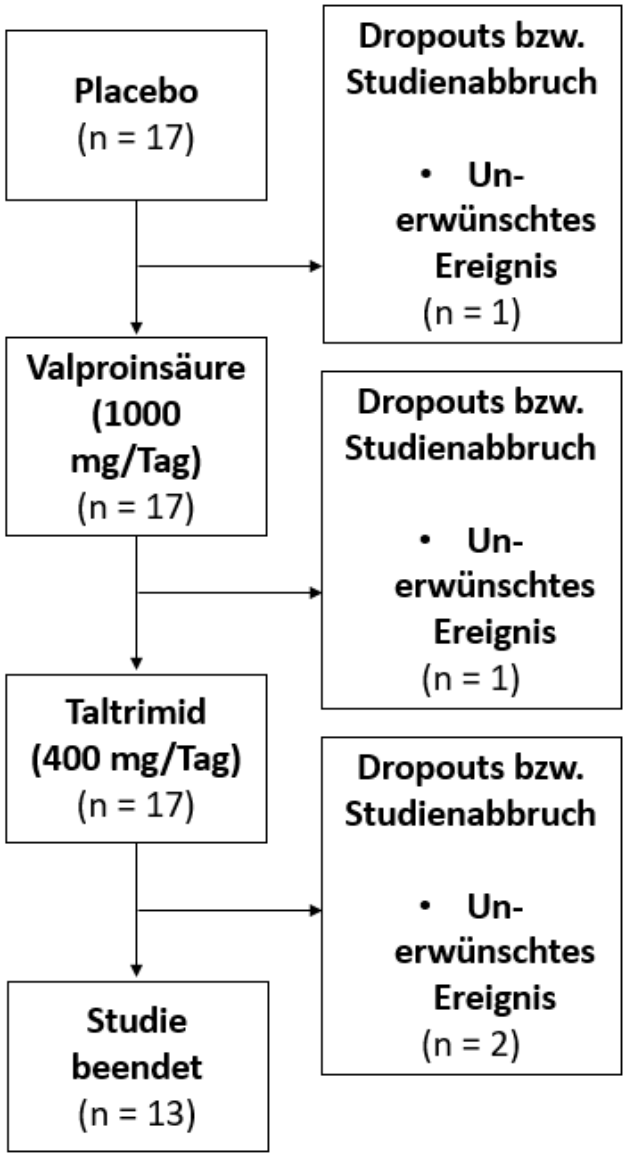


Abbildung 4-106 (Anhang): Patientenfluss in Studie Iivanainen et al. 1990

Tabelle 4-248 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Willmore et al. 1996 (88-194)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von komplex-partieller Epilepsie (mit mindestens 8 Anfällen in der Baseline-Phase) mit Valproinsäure (90 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form von Carbamazepin oder Phenytoin, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 32-wöchige (davon 16-wöchige einfach-verblindete Baseline-Phase) Phase-III-Studie und Zuteilungsverhältnis 1:1 für Valproinsäure (90 mg/kg/Tag) und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Schriftliche Einverständniserklärung • Patienten mit diagnostizierter komplex-partieller Epilepsie (durch EEG, welches fokale Anomalie während eines Anfalls zeigt oder interiktales EEG, welches einseitige oder bilaterale Asynchronität epileptiformer Entladungen zeigt, bzw. in Abwesenheit derer ein CT oder MRT, welches eine fokale Gehirnläsion im Zusammenhang mit komplex-partiellen Anfällen zeigt) • Patienten welche zuletzt wenigstens 4 Anfälle/Monate hatten • Patienten die zuletzt auf einer Carbamazepin- oder Phenytoin-Monotherapie eingestellt waren oder keinerlei antikonvulsive Medikation erhielten <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten welche bereits zuvor mit Valproinsäure behandelt wurden, bzw. Behandlung länger als 4 Wochen, Dosierung größer als 15 mg/kg/Tag, Plasmakonzentration über 25 µg/ml, Valproinsäure als Monotherapie, jegliche Therapie mit Valproinsäure die letzten 6 Monate oder eine bekannte Unverträglichkeit mit dem Medikament galten als Ausschlussgrund • Patienten mit einer Anamnese von Pseudoanfällen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Arzneimittelempfindlichkeit oder Drogensucht • Patienten mit einer (schweren) medizinischen Konstitution, die einer Behandlung widersprach • Schwangere oder stillende Frauen bzw. gebärfähige Frauen ohne medizinisch-zugelassenes Verhütungsmittel
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration der Studie und Verfahren, Überwachung. Dateneingabe und Statistik wurden von Abbott Laboratories durchgeführt 24 Studienzentren in den USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 16-wöchigen (einfach-verblindeten) Baseline-Phase, in welcher die Patienten entweder mit Carbamazepin oder Phenytoin (und deren Blutplasmalevel in den ersten 8 Wochen der Baseline-Phase bzw. Baseline-Dosisfindungsphase adjustiert und dann in den zweiten 8 Wochen bzw. Baseline-Erhaltungsphase gehalten wurden) und einer Placebo-Medikation behandelt wurden, mussten sie am Ende ≥ 4 µg/ml Carbamazepin-Plasmakonzentration oder ≥ 10 µg/ml Phenytoin-Plasmakonzentration erreicht haben und zusätzlich nicht weniger als 8 komplex-partielle Anfälle in der zweiten Hälfte der 16-wöchigen Baseline-Phase gehabt haben, sonst wurden sie von der Studie ausgeschlossen. Nach Ende der Baseline-Phase wurden die Patienten zufällig zu den zwei Gruppen (Valproinsäure max. 90 mg/kg/Tag bzw. maximal tolerierte Dosis) und Placebo zugeteilt, darauf folgte 16-wöchige doppelblinde Phase, welche sich in die die 8-wöchige Dosisfindungsphase, in der die Patienten sukzessive bis zur finalen Dosis Valproinsäure bzw. Placebo auftitriert wurden und 8-wöchigen Erhaltungsphase, in der die finale Dosis gehalten wurde, aufteilte Eventuelle Dosierungsanpassungen konnten durch einen unverblindeten Arzt, der die Patienten überwachte, vorgenommen werden. Der zweite, verblindete Arzt führte Interviews mit den Patienten bezüglich der Anfälle und möglicher Nebenwirkungen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von komplex-partieller Epilepsie (mit mindestens 8 Anfällen in der Baseline-Phase) mit Valproinsäure (90 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation in Form von Carbamazepin oder Phenytoin, welche die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte **Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von komplex-partieller Epilepsie mit Valproinsäure (90 mg/kg/Tag) bezüglich des Unterschieds der Anzahl der komplex-partiellen Anfälle zwischen der 8-wöchigen Baseline-Erhaltungsphase und 8-wöchigen doppelblinden Erhaltungsphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Blutplasmakonzentrationen grundständiger, antikonvulsiver Medikation (Carbamazepin oder Phenytoin – mögliche Wechselwirkung mit der Valproinsäure) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich einer körperlichen Untersuchung, EEGs, Routine-Laboruntersuchungen, Blutserumuntersuchungen und ein EKG • Bestätigung der Sicherheit bezüglich auftretender Nebenwirkungen (Klassifizierung nach COSTART) **Erhebungszeitpunkte:** Klinische und Laboruntersuchungen zum ersten Besuch, Ärzte evaluierten und erneuerten die Daten in der doppelblinden Phase (ein verblindeter, behandelnder Arzt und ein unverblindeter, überwachender Arzt). Informationen über Anfälle und mögliche Nebenwirkungen in der doppelblinden bzw. Behandlungsphase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl basierte auf der Analyse von drei zuvor kontrollierten Studien. Der erwartete therapeutische Unterschied auf der Quadratwurzel-Transformationsskale zwischen der Kontroll- und Behandlungsgruppe geteilt durch die Standardabweichung sollte zwischen 0,5 und 0,6 liegen. Um diesen Unterschied mit ausreichender Teststärke zu erkennen (<0,2) waren ca. 60 Patienten in jeder Gruppe notwendig
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zuteilungsverhältnis 1:1, separate Randomisierung für Patienten die Carbamazepin bzw. Phenytoin als grundständiges Antikonvulsivum erhielten
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Personal der Behandlungsorte und Abbott Studienadministratoren hatten keinen Zugang zur Information der Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das zentrale Randomisierungsschema wurde durch Abbott Laboratories vorbereitet
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja* c) Ja *= außer in der einfach-verblindeten Baseline-Phase. Während der doppelblinden Phase gab es einen überwachenden Arzt, der aus Sicherheitsgründen nicht verblindet war
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bereits in der einfach-verblindeten Baseline-Phase wurden Placebo-Tabletten verabreicht, die auf die Einnahme in der doppelblinden Phase vorbreiten sollen. Beide Tabletten waren in ihrer Erscheinung identisch, womit die Voraussetzungen für ein doppelblindes Design gegeben waren
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Analysen wurden zweiseitig und auf einem Signifikanzniveau von 5 % mit einer für die Wirksamkeitsanalyse inkludierten „Intent-to-Treat“ Population von n=137 **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Änderung der Häufigkeit komplex-partieller Anfälle von der 8-wöchigen Baseline-Erhaltungsphase mit der 8-wöchigen doppelblinden Erhaltungsphase im Vergleich“ wurde wie folgt berechnet: Die beobachtete Anzahl von Anfällen, entweder allein oder in Kombination mit anderen Anfallstypen, wurde mit einem Faktor multipliziert, der das Verhältnis von 56 Tagen zur tatsächlichen Dauer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer bestimmten Untersuchungsmethode war, hierbei wurde sekundär-generalisierte tonisch-klonische Anfälle ohne komplex-partielle Komponente als ein generalisierter Anfall und nicht als komplex-partieller Anfall gezählt. Die primäre Methode zur Analyse der Unterschiede zwischen Patienten, die mit Valproinsäure und Placebo behandelt wurden war die nichtparametrische Methode von Van Elteren (lineare Kombination von Wilcoxon-Rangsummen-Testergebnissen aus Studienorte, die Daten für jeweils einen oder mehrere Patienten lieferten). Cochran-Mantel-Haenszel Tests wurden verwendet, um den Anteil der Patienten miteinander zu vergleichen, die spezifische prozentuale Reduktionen der komplex-partiellen Anfälle zeigten
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Valproinsäure (90 mg/kg/Tag) a) 77 b) 74 c) 74 Placebo a) 70 b) 63 c) 63
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

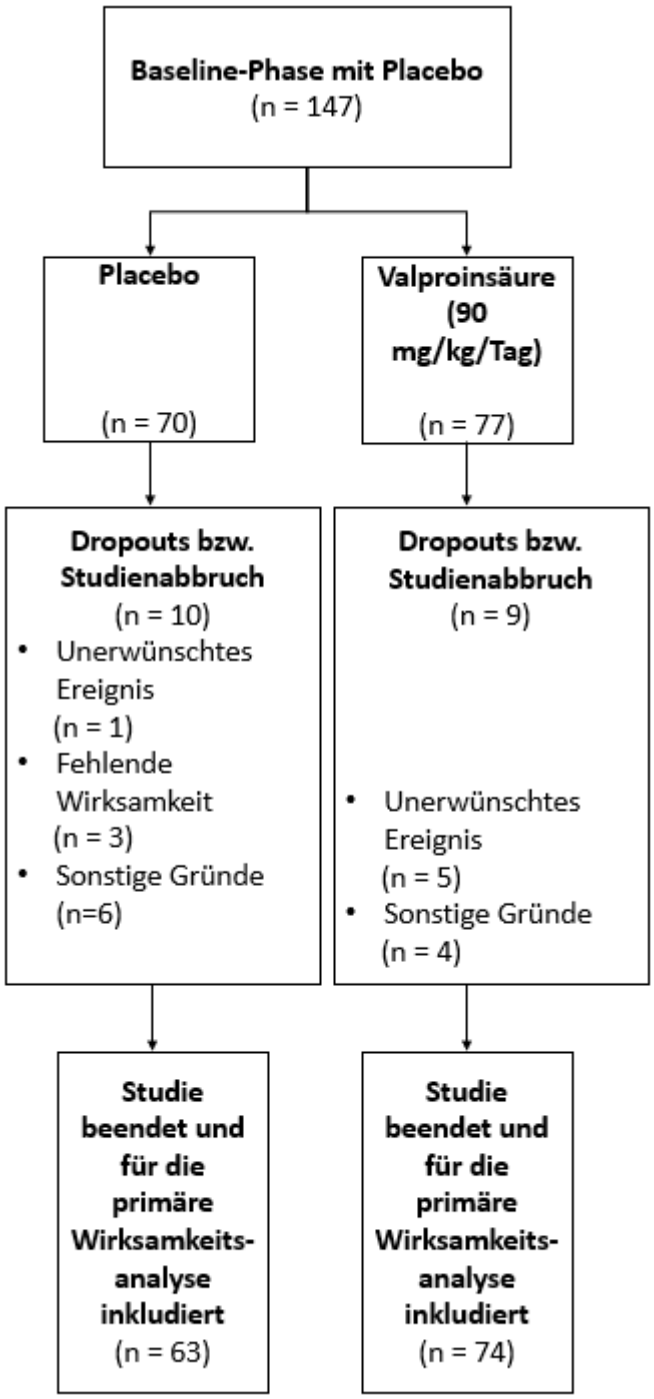


Abbildung 4-107 (Anhang): Patientenfluss in Studie Willmore et al. 1996 (88-194)

Tabelle 4-249 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sackellares et al. 2004

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (7 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 20 - 24-wöchige Phase-III-Studie (Baseline 8 -12 Wochen, doppelblinde Phase 12 Wochen) mit Zuteilungsverhältnis 1:1 für Zonisamid 7 mg/kg/Tag und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Als klar wurde, dass eine Auftitration Nebenwirkungen verhindern konnte, wurde das Studienprotokoll geändert, damit mit niedrigeren Dosen begonnen werden konnte
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Schriftliche Einverständniserklärung • Patienten im Alter von 17-65 Jahren • Patienten die an einer partiellen Epilepsie litten und trotz eingestellter antikonvulsiver Medikation refraktär war (wenigstens 4 komplexe Anfälle/Monat und nicht mehr als 8 tonische, klonische oder tonisch-klonische pro Monat) • Patienten die auf mindestens 1, aber maximal 2 antikonvulsiven Medikamenten eingestellt waren, mindestens eine musste sein: Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon • Patienten mussten in guter körperlicher Verfassung und in der Lage sein, die Anzahl der Anfälle zu dokumentieren • Menopausale, sterilisierte oder verhütende Frauen <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit progressiver Enzephalopathie oder progressiver struktureller Läsionen im ZNS • Patienten mit progressiver ophtalmologischer Erkrankung • Patienten mit signifikanter kardiovaskulärer, hämotologischer, hepatischer oder renaler Erkrankung • Patienten mit schwerwiegender mentaler Behinderung • Patienten mit Einschränkungen, die die Aufnahme und Verarbeitung des Zonisamids verhinderten • Patienten mit einer Allergie gegen Sulfonamid • Patienten mit Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit vergangener Alkohol- oder Drogensucht • Patienten mit einer Anamnese von hämolytischer Anämie oder akuter intermittierender Porphyrie • Patienten, welche andere Medikamente zu Studienzwecken in den vergangenen 30 Tagen erhalten haben • Patienten welche zuvor bereits mit Zonisamid behandelt wurden • Patienten die Acetazolamid als antikonvulsive Medikation im vergangenen Jahr erhalten haben • Patienten mit abnormalen Laborergebnissen, welche unabhängig von der grundständigen antikonvulsiven Medikation waren
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Patienten wurden über einen Zeitraum von 29 Monaten rekrutiert. Durchgeführt wurde die Studie in vier Epilepsie-Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Länge der Baseline-Phase hing von der Anzahl der Anfälle ab und richtete sich nach einem Schema: Patienten mit ≥15 Anfällen in den ersten 4 Wochen oder ≥30 in den 8 Wochen wurden zur doppelblinden Phase zugelassen, während diejenigen, die weniger Anfälle hatten noch weitere 4 Wochen auf normaler antikonvulsiver Medikation in der Baseline-Phase blieben, bevor sie in die doppelblinde Phase übergingen. Nach der Baseline-Phase folgte die 12-wöchige doppelblinde Phase, welche sich wiederum in eine 4-wöchige Dosisfindungs- und eine 8-wöchige Erhaltungsphase aufgliederte. Die Dosisfindungsphase begann mit Zonisamid 100 mg/Tag (oder 1,5 mg/kg/Tag) bzw. Placebo und steigerte sich wöchentlich sukzessive zu Zonisamid 200 mg/Tag (oder 3 mg/kg/Tag bzw. Placebo), oder Zonisamid 400 mg/kg/Tag (oder 6 mg/kg/Tag bzw. Placebo) bis die individuelle therapeutische Dosis erreicht wurde (7 mg/kg/Tag bzw. Placebo). Patienten ≤60kg erhielten somit 400 mg/Tag, Patienten zwischen 60 und 71kg 500 mg/Tag und Patienten ≥70kg 600 mg/Tag). Die finale Dosis wurde dann in der 8-wöchigen Erhaltungsphase gehalten und konnte vom Untersucher nach klinischer Einschätzung verändert werden. Die orale Dosis wurde alle 12 Stunden verabreicht. Ein nicht verblindeter Untersucher kontrollierte die Blutwerte und machte zufällige Änderungen auch in der Placebogruppe. Die Dosis wurde individuell angepasst, basierend auf dem ZNS-Blutplasmalevel, damit ein therapeutisches Level von 20 – 30µg/ml aufrechterhalten werden konnte. Dieser garantierte eine maximale Dosis von 20 mg/kg/Tag und dass die Blutplasmalevel 40 µg/ml nicht überstiegen. Patienten beider Gruppen benötigten Anpassungen. In der Placebo-Gruppe benötigten 10 Patienten eine Anpassung, in der ZNS Gruppe benötigten 23 Patienten Anpassungen, es handelte sich um Anpassungen ca. <20%
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (7 mg/kg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Zielkriterien:** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (7 mg/kg/Tag) bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anfallsrate von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase Woche 5-12) für einfache und komplexe partielle Anfälle, komplexe Anfälle alleine und alle Anfallsarten mit Vergleich der ZNS- und Placebo-Gruppe • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anfallshäufigkeiten von der Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Verbesserung des Zustandes des Patienten im Vergleich zur Baseline-Phase durch eine globale Evaluation der Verbesserungen durch den Untersucher sowie die medikamentöse Gesamtbewertung der Patienten • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase, hierbei wurden Frequenz und Ausprägung der Nebenwirkungen betrachtet, inkludiert alle Nebenwirkungen, die während der doppelblinden aber nicht der Baseline-Phase auftraten oder während der Baseline-Phase auftraten und sich verschlechterten, registriert und formuliert wurden diese nach der COSTART-Terminologie und tabellarisch nach Körpersystem, Schweregrad, Zuordnungsfähigkeit der Medikamente und Dosis für jede Behandlungsgruppe dargestellt • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens schwerer Nebenwirkungen, welche das Leben gefährdeten, zu permanenten und andauernden Schäden führten oder Krankenhausaufenthalte notwendig machten, sowie angeborener Anomalien, Krebs und Überdosis • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse), körperlicher Untersuchungen wie Puls, Blutdruck, Temperatur, Atemfrequenz, Körpergewicht **Erhebungszeiträume:** Klinische Besuche während der Baseline-Phase monatlich, wöchentlich während der ersten zwei Wochen der doppelblinden-Phase und wieder monatlich danach. Follow-Up Untersuchungen 6 Wochen nach Ablauf der doppelblinden Phase. Jeder klinische Besuch beinhaltete die Aufnahme der festgehaltenen Anfallstagebücher und der Sicherstellung, dass die Medikation der Gruppe eingenommen wurde. Nach der Behandlungsphase wurden zu jedem Besuch Blutproben entnommen sowie physische und neurologische Untersuchungen sowie Labortests durchgeführt. EKGs und EEGs zu Beginn der Baseline-Phase und zu Beginn und Ende der doppelblinden Phase. Patienten und Untersucherevaluationen wurden am Ende der doppelblinden Phase (oder vorher bei Drop-Out) erhoben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: Schwerwiegende Steigerung der Anfallaktivität, schwerwiegende oder nicht zu tolerierende Nebenwirkungen, signifikante Knochenmarkssuppression, Schwangerschaft oder signifikante Protokollverletzungen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nutzung von Randomisierungssequenzen bzw. Codices
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung im Verhältnis 1:1
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Geheimhaltung der Behandlungsfolge durch nummerierte Behälter und Untersucher waren für die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen verblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungssequenzen bzw. Codices wurden durch den Sponsor der Studie generiert
11	Verblindung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Jeder Medikamentenbehälter bzw. dessen Label identifizierte den Untersucher, Patienten, die Protokollnummer, Datum der Abgabe und Zeitpunkt der Verabreichung der Medikation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zonisamid und Placebo wurden als Kapseln verabreicht, die in Aussehen und Verpackung identisch waren
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen inkludierte eine „Intent-to-Treat- Population. Diese beinhaltete alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Medikation erhalten haben. Daten der Anfälle wurden für eine 28-Tage Periode normalisiert. Für die Analysen der Anfälle und Responder-Raten wurde der Ansatz der letzten Beobachtung für alle fehlenden Daten der ausgetretenen Patienten verwendet. Stetige Variablen der Baseline-Phasen wurden mit deskriptiver Statistik zusammengefasst, kategoriale Variablen hingegen mit Nummern und Prozentwerten. Alle Tests wurden bei einem Signifikanzniveau von 5% und zweiseitig ausgeführt **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Für die primäre Wirksamkeitsanalyse bezüglich der Reduktion des Medians der Anfallsarten (Placebo- und Zonisamid-Gruppen im Vergleich), wurde eine Zwei-Wege- Varianzanalyse (ANOVA) mit Rangtransformation der Daten durchgeführt, unter Verwendung der Haupteffekte Behandlung, Behandlungsort und Behandlung-Behandlungsort-Interaktion. Eine weitere zweifaktorielle ANOVA mit den Haupteffekten Behandlung, Behandlungsort und Behandlung-Behandlungsort-Interaktion mit den restlichen, stetigen Variablen wurde verwendet, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu bewerten. Die weitere Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test und den Faktoren Geschlecht, Alter, Gruppe und Rasse mit dem Behandlungsort als Statifizierung durchgeführt **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Für den Vergleich der Anzahl der Patienten, die mehr als ≥ 50% Reduktionen der Anfallsrate von Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Placebo versus Zonisamid), wurde der Cochran-Mantel-Hanszel-Test verwendet, um die Wirksamkeit der beiden Behandlungsgruppen (während der Behandlungsort kontrolliert wurde) zu vergleichen. Der Breslow-Day-Test wurde verwendet, um die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung-Behandlungsort-Interaktion zu beurteilen. Globale Auswertungen der Untersucher und Patienten wurden ebenfalls mit dem CMH-Test für beiden Gruppen analysiert. Der exakte Test nach Fisher wurde verwendet, um die Unterschiede der Behandlungen hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen zu untersuchen, mit Fokus auf Nebenwirkungen, die unmittelbar mit der Behandlung zusammenhingen (TEAE). Veränderungen der erhobenen Laborwerte der Phase wurden deskriptiv zusammengefasst und Änderungen von Baseline- zur doppelblinden Phase mit dem Kruskal-Wallis-Test analysiert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zonisamid (7 mg/kg/Tag) a) 78 b) 78 c) 78 Placebo a) 72 b) 72 c) 72
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von 29 Monaten rekrutiert
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

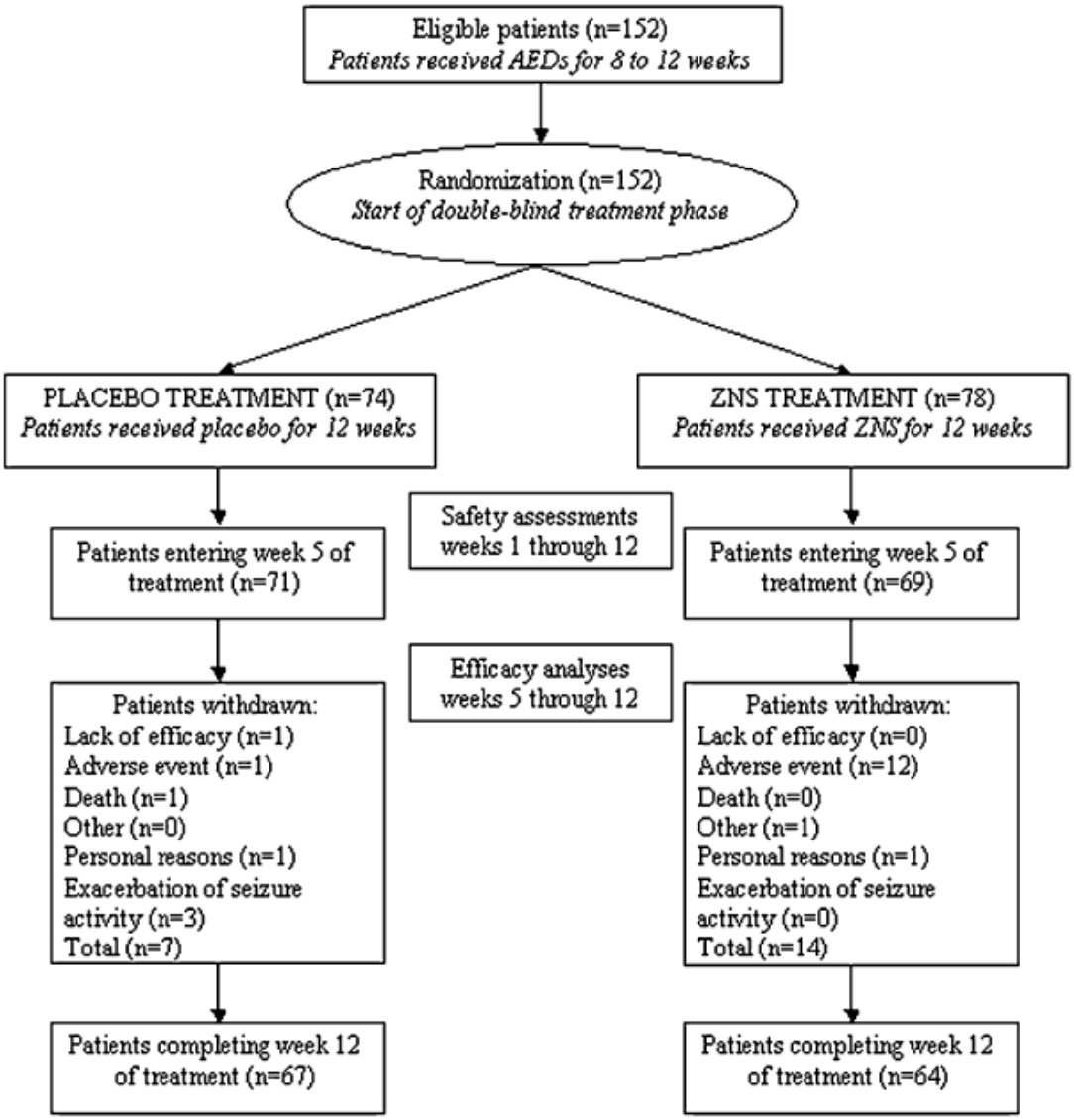


Abbildung 4-108 (Anhang): Patientenfluss in Studie Sackellares et al. 2004

Tabelle 4-250 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Faught et al. 2001 (922)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der einfach verblindeten Baseline: mit wenigstens 4 registrierten Anfällen) mit (oder ohne) generalisierten Anfällen mit Zonisamid (400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo (mit Crossover ab Woche 13 zu Zonisamid 400 mg/Tag) zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 24-wöchige Phase-III Crossover-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 für sukzessive Steigerung des Zonisamids mit zwei unterschiedlichen langen Erhaltungsphasen auf 400 mg/Tag und Placebo mit Crossover
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Durch IEC/IRB genehmigte schriftliche Einverständniserklärung • Patienten ab 12 Jahren • Patienten die an einer refraktär-partiellen Epilepsie litten (komplex- partiell, einfach-partiell mit beobachtbarer motorischer Komponente mit (oder ohne) sekundären, generalisierten Anfällen • Patienten, die wenigstens 4 Anfälle/Monat in den letzten 3 Monaten aufweisen konnten (mit keiner Anfallsfreien Zeit über 30 Tagen) und zusätzlich auf 1-2 antikonvulsiven Medikamenten eingestellt waren, mindestens eine musste sein: Phenytoin, Carbamazepin, Natriumvalproat Phenobarbital oder Primidon • Patienten mussten in der Lage sein, die Anzahl der Anfälle zu dokumentieren • Patienten mussten während der 4-wöchigen Baseline-Phase mindestens 4 Anfälle haben, während sie auf normaler antikonvulsiver Medikation (1-2 AEDs) und eingestellt und verblindet waren <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten mit diagnostizierter, progressiver neurologischer Erkrankung • Patienten mit systemischer oder psychischer Erkrankung • Patienten mit nachgewiesener Allergie gegen Sulfunamide • Patienten die das letzte Jahr auf Acetazolamid eingestellt waren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit Autoimmunhämolytischer Anämie • Patienten mit Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel • Patienten mit akuter, intermittierender Porphyrie • Patienten mit dokumentierter Alkohol- oder Drogensucht in den letzten zwei Jahren • Patienten welche bereits mit Zonisamid behandelt wurden • Patienten welche bereits auf intermittierenden Benzodiazepinen für Anfälle eingestellt waren • Patienten mit abnormalen Laborergebnissen • Patienten mit Leberfunktionswerten, die mehr als dreimal von den normalen Werten abwichen und mit einer begleitenden antikonvulsiven Medikation vereinbar waren
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	20 Studienorte in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 4-wöchigen einfach verblindeten Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 4 Anfälle aufweisen mussten (und ansonsten von der Studie ausgeschlossen wurden), während sie auf ein bzw. zwei antikonvulsive Medikationen auf therapeutischer Blutplasmakonzentration eingestellt waren, folgte die 20-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patienten in die drei Gruppen A, B1 und B2 randomisiert wurden. Gruppe A erhielt zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation für 12 Wochen ein Placebo, ab Woche 13 wechselten sie (Cross-Over) zur Zonisamid-Behandlung bzw. in die Dosisfindungsphase, beginnend bei 100 mg/Tag, welche sich sukzessiv wöchentlich um 100 mg/Tag erhöhte, bis sie in der Erhaltungsphase die restlichen 5 Wochen (Woche 16-20) die finale Dosis von 400 mg/Tag erreichten. Gruppe B1 hingegen steigerten sich in der Dosisfindungsphase von 100 mg/tag von Woche 1-5 zu 200 mg/tag in Woche 6, 300 mg/Tag in Woche 7 und letztlich 400 mg/Tag in der Erhaltungsphase in den letzten 13 Wochen (Wochen 8-20). Gruppe B2 erhielten in der Dosisfindungsphase 100 mg/Tag in der ersten Woche, 200 mg/Tag von Woche 2-6, 300 mg/Tag in Woche 7 und in der Erhaltungsphase 400 mg/Tag für die verbleibenden 13 Wochen (Woche 8-20). Die Dosis der begleitenden, grundständigen antikonvulsiven Medikation wurde im gesamten Verlauf aufrechterhalten. Patienten, bei denen Adjustierungen der Medikation nötig waren (10) wurden gleichmäßig auf die Gruppen verteilt
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der einfach verblindeten Baseline: mit wenigstens 4 registrierten Anfällen) mit (oder ohne) generalisierten Anfällen mit Zonisamid (400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo (mit Crossover ab Woche 13 zu Zonisamid 400 mg/Tag) zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (400 mg/Tag mit unterschiedlich langer Erhaltungsphase) bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anfallsrate von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase) im Vergleich der Gruppen A (Placebo) und B1 und B2 (400 mg/Tag) im Zeitraum der Wochen 8-12. Änderungen der Anzahl der Anfälle wurden ebenfalls im Vergleich der Gruppen B1 in Wochen 1-5 (100 mg/Tag) und B2 in den Wochen 1-6 (200 mg/Tag) im direkten Vergleich der Placebo-Gruppe in den korrespondierenden Wochen durchgeführt • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen der Placebo-Gruppe, welche ab Woche 13 einen Cross-Over zu Zonisamid durchführte, bei Gegenüberstellung der Anfälle von Woche 16-20 mit der Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anfallsrate von der Baseline–Phase zu Woche 16-20) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anfallsfrequenz von der Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des Auftretens bzw. der Anzahl komplex partieller und sekundär, generalisierter tonisch-klonischer Anfälle im Vergleich zur Baseline-Phase • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase in Form von offenen Befragungen, Dokumentation aller Nebenwirkungen, die mit der Behandlung zusammenhingen, mithilfe der COSTART-Terminologie • Bestätigung der Sicherheit bezüglich Blutplasmakonzentrationen (des Zonisamids und der grundständigen, antikonvulsiven Medikation) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse) sowie physischer und neurologischer Untersuchungen • Bestätigung der Sicherheit bezüglich der Erhebung eines renalen Ultraschalls **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Nach der Baseline-Phase und zu den Wochen 5,7,12 und 20 wurden die jeweiligen Anfallastagebücher und individuellen Aufzeichnungen auftretender Nebenwirkungen begutachtet sowie physische und neurologische Untersuchungen mitsamt der Labortests (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse). Messung der Blutplasmakonzentrationen (Zonisamid und grundständige, antikonvulsive Medikation) zu jedem Besuch. Renales Ultraschall zu Beginn, zu Woche 12 und bei Austritt aus der Studie. Befragung bezüglich auftretender Nebenwirkungen bei jedem Besuch/Kontakt. Telefonischer Kontakt zwischen Wochen 1 und 8. Dokumentation auftretender Nebenwirkungen nach der COSTART-Terminologie für vier Zeiträume für jede Gruppe: Woche 1-5, Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1-12, Wochen 13-20 und Wochen 1-20.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bestimmt, indem von einer 30% Reduktion des Medians der Anfälle bei Zonisamid und 10% für Placebo ausgegangen wurde (für den primären Wirksamkeitsvergleich: Wochen 8-12). Die Poweranalyse ergab so eine Fallzahl von 90 für die Zonisamid-Gruppen und 60 für die Placebo-Gruppen, bei der von einer Teststärke von 85% bei einem Signifikanzniveau von 5% die Entdeckung eines Unterschieds prognostiziert wurde
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Verwendung einer zentralen Randomisierung mit separater Randomisierungssequenz für jeden Behandlungsort
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zentrale Randomisierung im Verhältnis 2:1, Einheit für jede Randomisierung war der einzelne Patient
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Separate Randomisierungssequenz für jeden Behandlungsort mit versiegelter Kopie des Codices der Patienten für jeden Untersucher im Notfall. Bekanntgabe der Zuordnung er nach abgeschlossener Intervention an allen Behandlungsorten
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Im gesamten Verlauf der Studie erhielt jeder Patient 4 Kapsel/Tag, 2x morgens und 2x abends. Placebo und Zonisamid-Kapseln waren in ihrer Erscheinung gleich, somit waren die Voraussetzungen für eine Verblindung gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die „modifizierte Intent-to-Treat-Wirksamkeitsanalyse“ enthielten alle Patientendaten der „primären Population“, die wenigstens eine Dosis der Interventionsphase erhielten (n=170). Für Dropout-Patienten, die vor Ende der Studie austraten, wurde eine vorgegebene Anzahl an Anfällen für die Analyse angenommen. Zusätzlich wurden zwei weitere Populationen analysiert: Eine „Intent-to-Treat“ Population (n=203), mit Patienten, für randomisiert wurden und auch vor Woche 8 ausstiegen, und eine „Evaluierbare Wirksamkeitspopulation“, für Patienten, die die komplette Studie vollendeten (n=164) **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Um die Vergleichbarkeit der Placebo- und Zonisamid-Gruppen zu gewährleisten, wurde eine Zwei-Wege- Varianzanalyse (ANOVA) mit Rangtransformation der Anfallsdaten für die Baseline-Phase in jeder Anfallskategorie (einfach partiell, komplex partiell, sekundär generalisiert tonisch-klonisch) durchgeführt, unter Verwendung von Behandlung und Behandlungsort als Faktoren. Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Änderung des Medians der prozentualen Reduktion refraktär partieller Anfälle in der doppelblinden – im Vergleich zur Baseline-Phase“ wurde mit einer Zwei-Wege-ANOVA für die prozentuale Reduktion von Baseline- zur doppelblinden Phase der Placebo-Gruppe versus Zonisamid-Behandlungsgruppe **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für den Vergleich der Anzahl der Patienten, die mehr als ≥ 50% Reduktionen der Anfallsrate von Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Placebo versus Zonisamid) wurde ein Cochrane-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt, stratifiziert nach Behandlungsort. Behandlung-Behandlungsort Interaktion wurde mit dem Brewlow-Day Test analysiert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zonisamid B1+B2 (400 mg/Tag) a) 118 b) 118 c) 95* *= 95 für die modifizierte „Intent-to-Treat“ Population, außerdem gab es eine „wirksamkeitsauswertbare“ Population mit n=95 Placebo (mit Cross-over) a) 85 b) 85 c) 72* *= 72 für die modifizierte „Intent-to-Treat“ Population, außerdem gab es eine „wirksamkeitsauswertbare“ Population mit n=61
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

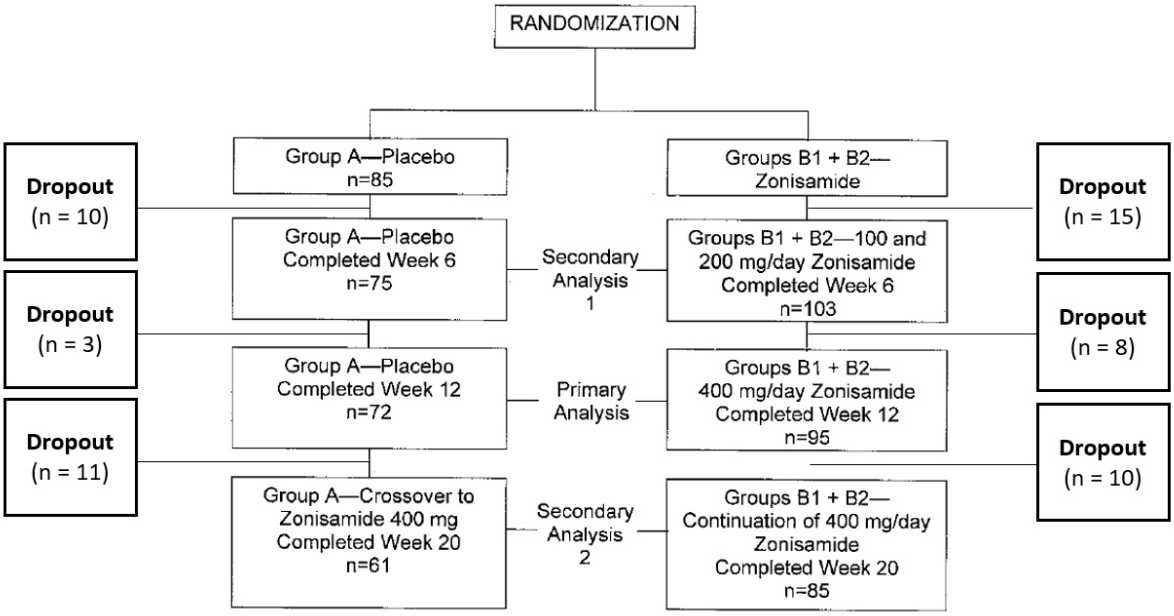


Abbildung 4-109 (Anhang): Patientenfluss in Studie Faught et al. 2001 (922)

Tabelle 4-251 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brodie et al. 2004

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens 30 registrierten Anfällen) mit Zonisamid (400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 20 - 24-wöchige Phase-III-Studie (Baseline 8 -12 Wochen, doppelblinde Phase 12 Wochen) mit Zuteilungsverhältnis 1:1 für Zonisamid 400 mg/Tag und Placebo mit fakultativer, anschließender 15-monatigen Open-Label-Extensionsphase
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 18-59 Jahren • Patienten, die wenigstens 4 Anfälle/Monat in den davorliegenden 4 Monaten aufweisen konnten und zusätzlich auf 1-2 antikonvulsiven Medikamenten eingestellt waren, aber nicht mehr als zwei von folgenden: Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenobarbital oder Primidon • Patienten mussten in der Lage sein, die Anzahl der Anfälle zu dokumentieren • Patienten mussten während der 8-12-wöchigen Baseline-Phase mindestens 30 Anfälle haben, während sie auf normaler antikonvulsiver Medikation (1-2 AEDs) eingestellt waren <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit progressiver, neurologischer Erkrankung • Patienten mit diagnostizierter, progressiver neurologischer Erkrankung • Patienten mit mehr als acht tonisch-klonischen Anfällen im wachen Zustand in den vier Monaten vor der Studie • Patienten, mit signifikanter mentaler Entwicklungsstörung • Patienten mit einer Alkohol- bzw. Drogenmissbrauchs Vergangenheit • Patienten mit unnormalen Laborwerten unabhängig von der grundständigen antikonvulsiven Therapie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	10 europäische Studienzentren
5	Interventionen	Nach der 8-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 30

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Anfälle aufweisen mussten (bzw. mit einer Verlängerung auf 12-Wochen, falls sie weniger als 30 Anfälle hatten), während sie auf ein bzw. zwei antikonvulsive Medikationen auf therapeutischer Blutplasmakonzentration eingestellt waren, folgte die 12-wöchige doppelblinde Phase, welche sich wiederum in eine 4-wöchige Dosisfindungs- und eine 8-wöchige Erhaltungsphase aufgliederte. Die Dosisfindungsphase begann mit Zonisamid 100 mg/Tag bzw. Placebo (Woche 1) und steigerte sich wöchentlich sukzessive (Woche 2: Zonisamid 200 mg/Tag bzw. Placebo bis Woche 3+4: Zonisamid 400 mg/Tag bzw. Placebo) im Zusatz zur grundständigen antikonvulsiven Medikation. Nach der Dosisfindungsphase wurde das Blutplasmalevel des Zonisamids durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie durch einen nicht verblindeten Untersucher auf einem Level von 20—30µg/mL gehalten. Hierbei wurde auch gleichsam auf eine maximale Dosis von 20 mg/kg/Tag sowie 40 µg/mL als oberste Grenze geachtet. In der Erhaltungsphase wurde die adjustierte Zieldosis bzw. Placebo dann aufrechterhalten. Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in eine offene Langzeitstudie übergehen oder die Medikation graduell absetzen bzw. im Fall der Kontrollgruppe graduell (mithilfe einer 4-wöchigen Dosisfindungsphase bis zu 400-600 mg/Tag) steigern
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktärer partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens 30 registrierten Anfällen) mit Zonisamid (400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktärer partieller Epilepsie mit Zonisamid (400 mg/Tag) bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anfallsrate von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anfallsfrequenz von der Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Verbesserung des Zustandes des Patienten im Vergleich zur Baseline-Phase durch eine globale Evaluation der Verbesserungen durch den Untersucher sowie die medikamentöse Gesamtbewertung der Patienten (mit den Bewertungsebenen: 1) Stark verbessert 2) Wenig verbessert 3) unverändert und 4) verschlechtert • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase, hierbei wurden Frequenz und Ausprägung der Nebenwirkungen betrachtet • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse) und EEG-Evaluationen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestätigung der Wirksamkeit in Bezug auf die prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenzrate von der Baseline-Phase zur Open-Label-Extensionsphase • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anfallsfrequenz von der Baseline- zur Open-Label-Extensionsphase • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen der Open-Label-Extensionsphase im Vergleich zur Baseline-Phase, hierbei wurden Frequenz und Ausprägung der Nebenwirkungen betrachtet **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Anfallsdaten während der Baseline-Phase wurden täglich erhoben. Untersuchungen der Sicherheit bzw. Nebenwirkungen und klinischer Parameter nach der 12-wöchigen doppelblinden Phase oder bei Austritt aus der Studie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nicht bekannt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht bekannt
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja, außer solche Patienten, die in die Open-Label-Extension übergingen b) Ja, außer Untersucher, der während der Erhaltungsphase die Obergrenze der Blutplasmalevel auf 20—30µg/mL beobachtete. Hierbei wurde auch gleichsam auf eine maximale Dosis von 20 mg/kg/Tag sowie 40 µg/mL als oberste Grenze geachtet c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zonisamid wurde Oral in Kapselform verabreicht, ebenso die Placebo-Tabletten die in der Anzahl angeglichen wurden. Bei der Adjustierung des Blutplasmalevels in der Erhaltungsphase wurden ebenfalls zufällige Adjustierungen der Anzahl der Placebo-Kapseln durchgeführt, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die „Intent-to-Treat“-Wirksamkeitsanalysen enthielten alle Daten, die während der doppelblinden Phase (bzw. Dosisfindungs- und Erhaltungsphase) erhoben wurden, außer von sieben Patienten **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Wirksamkeitsanalyse „Änderung des Medians der prozentualen Reduktion refraktär partieller Anfälle in der doppelblinden – im Vergleich zur Baseline-Phase“ wurde wie folgt berechnet: Zunächst wurde die prozentuale Reduktion des Medians der Anfälle von der Baseline- zur doppelblinden Phase ermittelt. Diese wurden dann für paarweise Vergleiche mit dem Placebo mit einer Zweiwege-ANOVA mit den Faktoren (Behandlung, Standort) genutzt. Gleiche Testung wurde mit dem Prozentsatz an Patienten durchgeführt, die ≥ 50% Reduktionen der Anfallsrate von Baseline- zur doppelblinden Phase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zeigten. Hierbei wurde zwischen a) alle partiellen Anfälle b) komplexe partielle Anfälle und c) alle Anfälle paarweise verglichen **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Globale Evaluationen der Verbesserungen der Untersucher und die medikamentöse Gesamtbeurteilung der Patienten wurden durch den Cochran-Mantel-Haenszel- Test, stratifiziert nach dem Faktor „Behandlungszentrum“, analysiert
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zonisamid (400 mg/Tag) a) 73 b) 73 c) 69 Placebo a) 71 b) 71 c) 68
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

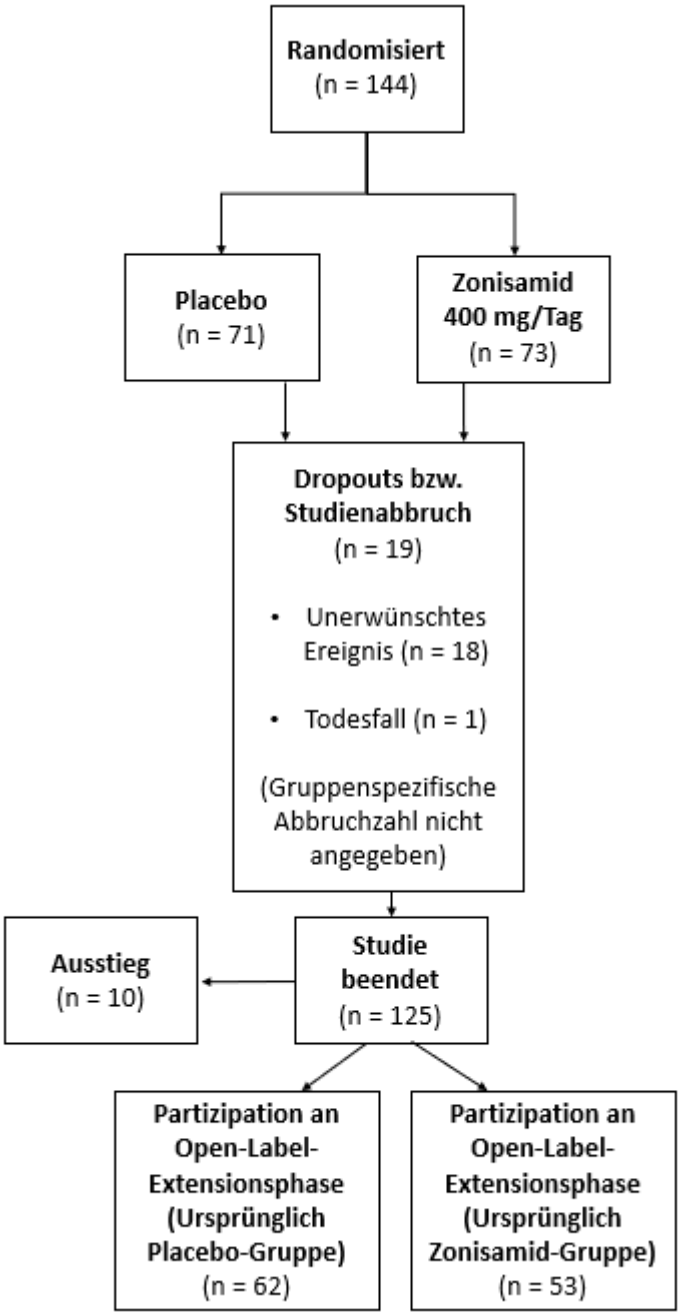


Abbildung 4-110 (Anhang): Patientenfluss in Studie Brodie et al. 2004

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Brodie et al. 2005

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens 12 registrierten Anfällen, mit nicht mehr als einem 3-wöchigen Zeitraum ohne Anfall) mit drei verschiedenen Dosen Zonisamid (100, 300 oder 600 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation, die die Anfälle nicht ausreichend kontrollierte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, Multinationale, randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 36-wöchige Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1:1:2 für Zonisamid 100 mg/Tag, 300 mg/Tag oder 500 mg/Tag und Placebo zusätzlich zur grundständigen, antikonvulsiven Medikation mit Option zum Übergang in eine offene Langzeitstudie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten ab 12 Jahren • Schriftliche Einverständniserklärung • Patienten die an einer partiellen Epilepsie mit (oder ohne) sekundären, generalisierten Anfällen litten und trotz 1-3 eingestellter antikonvulsiver Medikamente keine zufriedenstellende Reduzierung Anfälle zeigen (während der Baseline ≥ 12 Anfälle) • Patienten welche EEG zur Absicherung einer lokalisations-bezogenen Epilepsie vorzeigen konnten • Patienten mit bereits existierenden CT oder MRT-Dokumenten, welche das Vorhandensein einer progressiven, neurologischen Erkrankung ausschließen • Patienten in allgemein guter Verfassung • Frauen, welche den Nachweis eines Verhütungsmittels vorweisen konnten <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit einer Anamnese nichtepileptischer Anfälle • Patienten mit Alkohol- oder Drogensucht • Patienten mit Arzneimittelempfindlichkeit • Patienten mit diagnostizierter, progressiver neurologischer Erkrankung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit gleichzeitiger Behandlung (14 Tage vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des Ausgangsarzneimittels und/oder aktiver Metabolit, je nachdem, welcher Zeitraum länger war) mit Monoaminoxidasehemmern, Antidepressiva oder Antipsychotika • Schwangere oder stillende Frauen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	49 europäische Studienorte und 4 in Südafrika (54 insgesamt)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienprotokoll und patientenrelevante Informationen wurden vom unabhängigen Ethikkomitee vor Studienbeginn genehmigt. Ebenfalls unterzeichneten die Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung in Übereinstimmung mit den Richtlinien der GCP. Patienten unter 18 bzw. 16 Jahren benötigten die schriftliche Einverständniserklärung der erziehungsberechtigten Person. Patienten dokumentierten im Verlauf der Studie Art und Frequenz der Anfälle nach ILAE in 1) einfach partiell 2) komplex partiell 3) partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation und 4) Alle Anfälle (Generalisierte Anfälle und unklassifizierte Anfälle) Nach der 12-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 12 Anfälle aufweisen mussten mit nicht mehr als einer 3-wöchigen Anfallspause (und ansonsten von der Studie ausgeschlossen wurden), während sie auf 1-3 antikonvulsiven Medikamente eingestellt waren, folgte die 24-wöchige doppelblinde Phase, in der die Patienten in die Behandlungsgruppen randomisiert wurden. Die doppelblinde Phase gliederte sich in eine Dosisfindungs- und Erhaltungsphase auf. Die 6-wöchige Dosisfindungsphase (Woche 13-18) unterschied sich je nach Behandlungsgruppe durch die unterschiedliche Dosisfindung: Patienten, welche final 100 mg/Tag erhielten, fingen an Tagen 1-3 mit 25 m/Tag morgens und abends und stiegen dann auf 50 mg/Tag in den Tagen 4-7. Für Patienten der 300 bzw. 500 mg/Tag Gruppen wurde die Dosis wöchentlich erhöht, bis sie die finale Dosis von 100 + 200 mg/Tag (Gruppe 300 mg/Tag) bzw. 200 + 300 mg/Tag (Gruppe 500 mg/Tag) erreicht hatten. Diese Medikation bzw. Placebo wurden dann in der 18-wöchigen Erhaltungsphase aufrechterhalten. Die Dosis der begleitenden, grundständigen antikonvulsiven Medikation wurde im gesamten Verlauf aufrechterhalten. Innerhalb der Erhaltungsphase kam es zu Besuchen in der Klinik mit Wirksamkeits- und Sicherheitsevaluationen alle 4 Wochen. Nach der Erhaltungsphase konnten die Patienten entweder in eine offene Langzeitstudie (500 mg/Tag) übertreten oder aber in eine 4-wöchige Abtitrationsphase
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens 12 registrierten Anfällen, mit nicht mehr als einem 3-wöchigen Zeitraum ohne Anfall) mit drei verschiedenen Dosen Zonisamid (100, 300 oder 500 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation, die die Anfälle nicht ausreichend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	kontrollierte **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (100, 300 oder 500 mg/Tag) bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen (komplex-partielle ohne sekundär generalisierte Anfälle) in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anfallsrate von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase) im Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Placebo-Gruppe • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (100, 300 oder 500 mg/Tag) bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen (einfach-partielle und komplex-partielle ohne sekundäre generalisierter Anfälle) und (alle Anfälle: einfach, komplexe, sekundär generalisierte, generalisierte und unklassifizierte Anfälle) in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anzahl der Anfälle von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase) im Vergleich der Behandlungsgruppe mit der Placebo-Gruppe • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anzahl der Anfälle (komplex-partieller Anfälle) von der Baseline-zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich des prozentualen Anteils der Patienten, die ≥ 50% Reduktionen der Anzahl der Anfälle (einfach-partielle und komplex-partielle ohne sekundär generalisierte Anfälle) und (alle Anfälle: einfach, komplexe, sekundär generalisierte, generalisierte und unklassifizierte Anfälle) von der Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten (Responder) • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen (TEAE) im Vergleich zur Baseline-Phase • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener klinischer Untersuchungen (Hämatologie, Serumchemie, Urinanalyse, EEG) sowie physischer und neurologischer Untersuchungen und Gewicht **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Klinische Tests, Blut- und Urinproben wurden zum Screening, Woche 12 und den 4-wöchigen Intervallen durchgeführt. Die 4-wöchigen Intervalle in der Erhaltungsphase galten allgemeinen Wirksamkeits- und Sicherheitsevaluationen. EKGs zum Screening und Woche 40. Neurologische und körperliche Untersuchungen zum Screening, Woche 20, 36 und 40
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf den Erwartungen Anteil der Responder in der primären Wirksamkeitsanalyse-Population (anstelle der mittleren prozentualen Veränderung in Anfallshäufigkeit von der Baseline-Phase), weil dieser Parameter weniger empfindlich gegenüber Behandlungsunterschieden war und daher mehr Probanden erforderte, um die angegebenen 80% Teststärke zu erreichen. Ein Pearson χ2-Test mit zwei Gruppen und einem zweiseitigen Test (5%) hatte eine Leistung von ≥ 80%, um einen Unterschied festzustellen zwischen dem Anteil der Responder von 0,17 in der Placebogruppe und 0,34 in der ZNS-Gruppe, 500 mg / Tag, wenn die Fallzahl in jeder Gruppe 106 betrug. Unter Berücksichtigung des 2:1:1:2-Randomisierungsschematas war die erforderliche Gesamtstichprobengröße 318. Unter der Annahme einer Abbrecherquote von 18% nach dem Screening, war die Anzahl der erforderlichen Probanden 388
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Patienten wurden nacheinander in Sechser-Blöcken randomisiert
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in zufällig permutierten Sechserblöcken (2:1:1:2)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Nicht bekannt
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Medikationen wurde mithilfe des Double-Dummy-Verfahrens verblindet
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysen bezüglich der Sicherheit inkludierte eine „Intent-to-Treat-Population. Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen wurde für drei verschiedene Populationen durchgeführt: 1) „Intent-to-Treat-Population“ mit allen Patienten, die mindestens eine Dosis erhalten und Post-Baselinedaten (Anfallsaufzeichnungen) hatten 2) Die primäre Wirksamkeitsanalyse-Population (Alle Patienten der ITT-Population mit Daten der partiellen Anfälle die während der Erhaltungsphase erhoben wurden) und 3) „Die Wirksamkeitsauswertbare Population“ (Patienten der ITT die gemittelt vier Anfälle/Monat in der Baseline-Phase hatten und ≥ 10 Wochen Studienmedikation inklusive ≥ 2 Wochen ab der Erhaltungsphase). Daten der Anfälle wurden für eine 28-tägigen Zeitraum normalisiert. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde die primäre Wirksamkeitsanalyse-Population herangezogen, Sensitivitätsanalysen mithilfe der ITT und wirksamkeitsauswertbaren Population. Für den Einbezug mussten Daten zum Zeitpunkt der Analyse vorliegen, es wurde keine Imputationsmethoden benutzt. Patienten wurden aus den Veränderungsanalysen der komplexen oder einfach+komplexen Anfälle exkludiert, wenn sie nicht den entsprechenden Anfallstyp vorweisen konnten, wurden aber in den Nenner für die Analyse der Responder aufgenommen. Alle Hypothesentests wurden zweiseitig bei einem 5% Signifikanzlevel durchgeführt, außer Interaktionsanalysen, mit einem 10% Signifikanzlevel. Gegebenenfalls wurden 95%ige Konfidenzintervalle bestimmt. Statistische Analysen wurden mit der SAS-Software durchgeführt. Bezüglich der hierarchischen Beziehung wurden sekundäre Wirksamkeitsanalysen (Responder-Rate) nur durchgeführt, wenn der primäre Wirksamkeitsparameter (prozentuale Reduktion der Anzahl der Anfälle von der Baseline-Phase) bei einem 5%-Level signifikant war

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u> Für die primäre Wirksamkeitsanalyse des ersten primären Wirksamkeitsparameters (Reduktion des Medians der komplex-partiellen Anfälle von der Baseline- zur doppelblinden Phase) wurde eine Zwei-Wege- Varianzanalyse (ANOVA) mit rangtransformierten Daten durchgeführt, unter Verwendung der Haupteffekte Behandlung, Behandlungsort (Orte nach Ländern zusammengefasst). Eine Interaktion zwischen Behandlung und Gruppe des Behandlungsortes wurde inkludiert, wenn sie signifikant auf einem 10% Signifikanzlevel waren. Für die Verhinderung von Multiplizitätseffekten, wurden Vergleiche jeder aktiven Behandlungsgruppe mit Placebo durchgeführt, beginnend bei 500 mg/Tag vs. Placebo (mithilfe einer Step-Down Prozedur). Wenn einer der Vergleiche einen p-Werte ≤ 0,05 nicht erreichte, wurde der nächste Step-Down Vergleich durchgeführt. Der Unterschied zwischen den Medianen mit 95% KI und zugehörigem p-Wert wurden durch den Hodges-Lehman-Test berechnet. Die primären Wirksamkeitsanalysen wurden für 1) alle Anfallstypen und 2) einfach-partielle und komplex-partielle Anfälle wiederholt. **<u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Für den Vergleich der Anzahl der Patienten, die mehr als ≥ 50% Reduktionen der Anzahl der Anfälle (komplex-partielle Anfälle) von Baseline- zur doppelblinden Phase zeigten, wurde der Cochran-Mantel-Hanszel-Test verwendet, während der Behandlungsort stratifiziert wurde. Ein Mantel-Haenszel $\chi 2$-Test für einen linearen Trend (mit den Punktzahlen 0,1,3,5) im Anteil der Responder für alle Anfallsarten wurden mit der ITT-Population durchgeführt. Tage ohne Anfall wurden mithilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	Zonisamid 100 mg/Tag: a) 57 b) 56 c) 55* *= 55-Patienten in der ITT-Population, da keine Anfallsdaten nach der Baseline-Phase von 4 Patienten verfügbar waren, 54 Patienten davon

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	waren in der primären Wirksamkeitsanalyse-Population (aufgrund des Vorhandenseins von Daten partieller Anfälle während der Erhaltungsphase) und 54 Patienten erfüllten die Vorgaben für die wirksamkeitsauswertbare Population (s. 12a) Zonisamid 300 mg/Tag: a) 56 b) 55 c) 55* *= 55-Patienten in der ITT-Population, da keine Anfallsdaten nach der Baseline-Phase von 4 Patienten verfügbar waren, 45 Patienten davon waren in der primären Wirksamkeitsanalyse-Population (aufgrund des Vorhandenseins von Daten partieller Anfälle während der Erhaltungsphase) und 43 Patienten erfüllten die Vorgaben für die wirksamkeitsauswertbare Population (s. 12a) Zonisamid 500 mg/Tag: a) 118 b) 118 c) 118* *= 118-Patienten in der ITT-Population, da keine Anfallsdaten nach der Baseline-Phase von 4 Patienten verfügbar waren, 101 Patienten davon waren in der primären Wirksamkeitsanalyse-Population (aufgrund des Vorhandenseins von Daten partieller Anfälle während der Erhaltungsphase) und 88 Patienten erfüllten die Vorgaben für die wirksamkeitsauswertbare Population (s. 12a) Placebo: a) 120 b) 120 c) 119* *= 119-Patienten in der ITT-Population, da keine Anfallsdaten nach der Baseline-Phase von 4 Patienten verfügbar waren, 112 Patienten davon waren in der primären Wirksamkeitsanalyse-Population (aufgrund des Vorhandenseins von Daten partieller Anfälle während der Erhaltungsphase) und 109 Patienten erfüllten die Vorgaben für die wirksamkeitsauswertbare Population (s. 12a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Flussdiagramm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Nicht bekannt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

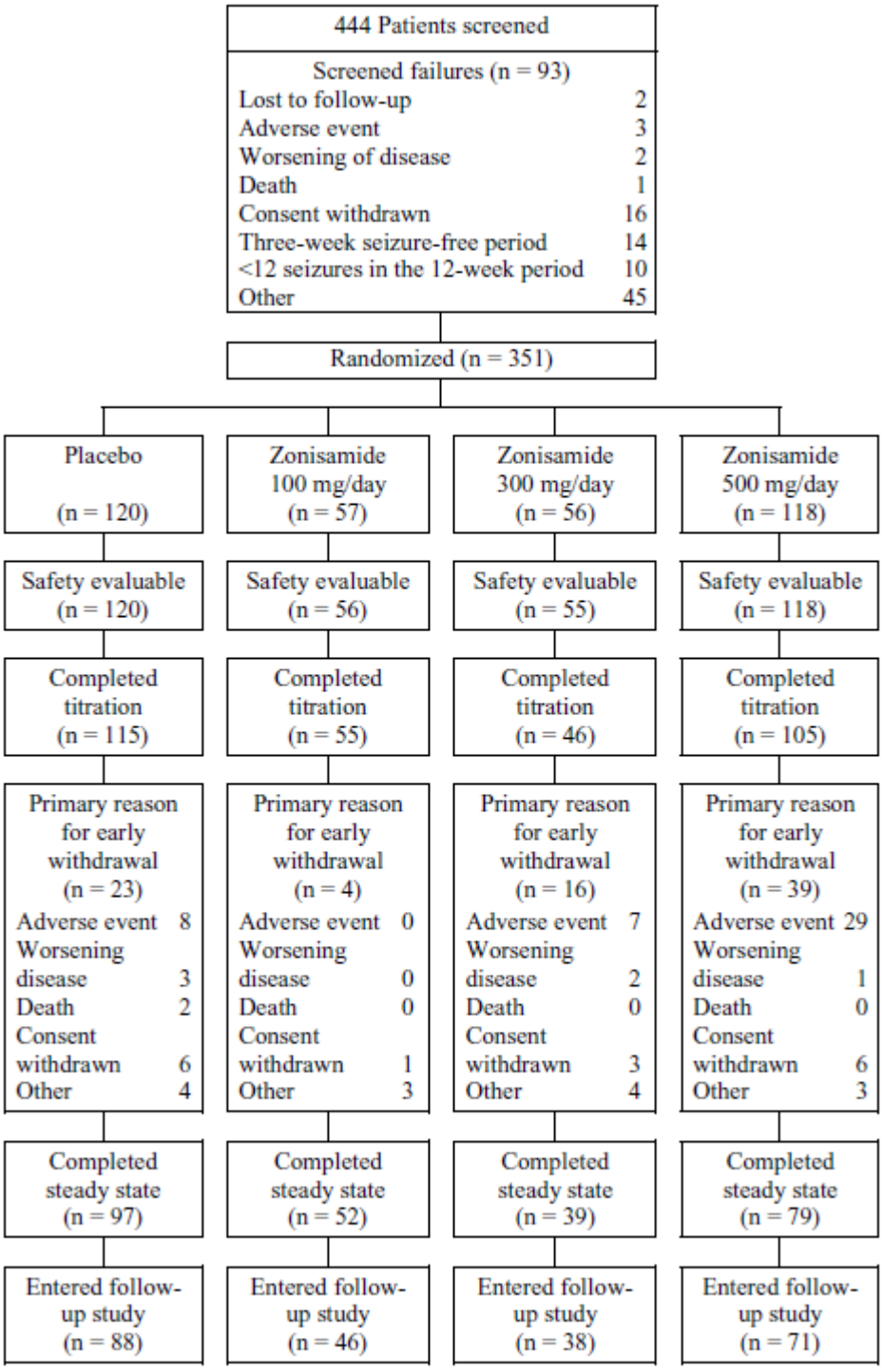


Abbildung 4-111 (Anhang): Patientenfluss in Studie Brodie et al. 2005

Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lu et al. 2011

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens einem Anfall alle 4 Wochen) mit Zonisamid (300 oder 400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, parallele, Placebo-kontrollierte, 28-wöchige Phase-III- mit Zuteilungsverhältnis 1:1 für Zonisamid 300 oder 400 mg/Tag und Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht bekannt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Bekannte Einschlusskriterien</u> • Patienten im Alter von 18-70 Jahren • Patienten die an einer refraktär-partiellen Epilepsie litten (komplex partiell, einfach partiell mit beobachtbarer motorischer Komponente mit (oder ohne) sekundären, generalisierten Anfällen nach der Klassifikation der ILAE • Patienten, die wenigstens 4 Anfälle/Monat in den letzten 12 Wochen aufweisen konnten und zusätzlich auf 1-2 antikonvulsiven Medikamenten ohne Änderungen in den letzten drei Monaten eingestellt waren • Patienten die ein CT oder MRT aufweisen konnten, welche einen Hirntumor oder eine progressive, neurologische Erkrankung ausschließen • Patienten die allgemein eine gute Verträglichkeit und Konstitution aufwiesen • <u>Bekannte Ausschlusskriterien</u> • Patienten mit diagnostizierter, progressiver neurologischer Erkrankung • Patienten mit einer Anamnese von nicht-epileptischen Anfällen (z.B. Pseudoanfälle) • Patienten mit schwerwiegender geistiger Behinderung oder instabilem psychischen Status • Patienten mit schwerwiegenden inneren Erkrankungen (wie Herz,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Leber, Niere oder hämatologischen Erkrankungen) sowie nicht eingestellter, hoher Blutdruck (> 150 mmHg systolischer und/oder >100 mmHg diastolischer Blutdruck) • Patienten mit einer Anamnese krebsartiger Geschwüre • Patienten mit einer Anamnese von Nierensteinen • Patienten mit dokumentierter Alkohol- oder Drogensucht in den letzten zwei Jahren • Patienten mit Allergie gegen Sulfonamide • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten mit abnormalen Laborergebnissen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Administration und Monitoring durch das Epilepsie-Zentrum der Chongqing Medical University, Chongqing, Southwest China
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nach der 12-wöchigen Baseline-Phase, in der die Patienten wenigstens 4 Anfälle/Monat aufweisen mussten während sie auf ein bzw. zwei antikonvulsiven Medikamenten auf therapeutischer Blutplasmakonzentration eingestellt waren, folgte die 16-wöchige doppelblinde Phase, welche sich wiederum in eine 4-wöchige Dosisfindungs- und eine 12-wöchige Erhaltungsphase aufgliederte. Die Dosisfindungsphase gliederte sich in zwei Titrationsstrategien: Für die Zonisamid/Placebo (von Eisai Co. Ltd. bereitgestellt - Strategie 1) erhielten Patienten 100 mg/Tag bzw. Placebo für die ersten zwei Wochen, 200 mg/Tag bzw. Placebo für Woche 3, bis in Woche 4 dann die Zieldosis von 300 mg/Tag bzw. Placebo erreicht und für 12 Wochen in der Erhaltungsphase gehalten wurde. Für die Zonisamid/Placebo (von Shenzhen Zifu Co. Ltd. – Strategie 2) begann mit Zonisamid 100 mg/Tag bzw. Placebo in Woche 1 und steigerte sich sukzessive um 100 m/Tag bis zu Woche 4 die Zieldosis mit 400 mg/Tag bzw. Placebo erreicht wurden, diese Dosis wurde dann ebenfalls in der Erhaltungsphase für 12 Wochen gehalten. Patienten wurden dazu angehalten, im Sinne des Follow-Ups zu den Wochen 2,4,8,12 und 16 zu erscheinen. Zu diesen Zeitpunkten wurden die Medikamentenrationen für die darauffolgenden 2-4 Wochen verteilt und alte Medikamentenbehältnisse kontrolliert, um die Verträglichkeit mit den Rationen überprüfen zu können. Keine Änderung der Zonisamid-Dosis war gestattet, nachdem die Titration abgeschlossen war. Kein Patient wechselte zwischen den Herstellern bzw. Strategien
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	**<u>Primäres Zielkriterium:</u>** Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der adjuvanten Therapie von refraktär-partieller Epilepsie (innerhalb der Baseline: mit wenigstens einem Anfall alle 4 Wochen) mit Zonisamid (300 oder 400 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur grundständigen antikonvulsiven Medikation **<u>Sekundäre Zielkriterien:</u>** • Bestätigung der Wirksamkeit der adjuvanten Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	refraktär-partieller Epilepsie mit Zonisamid (300 oder 400 mg/Tag) bezüglich des Medians der Anzahl von Anfällen in Relation zur Baseline-Phase (Prozentsatz der Reduktion des Medians der Anfallsrate von der Baseline–Phase zur doppelblinden Phase) im Vergleich mit Placebo • Bestätigung der Wirksamkeit bezüglich der Einteilung in Änderungen der Anzahl der Anfälle nach folgender Klassifikation und Vergleich der Baseline- mit der doppelblinden Phase: 1) Freiheit von Anfällen – Remission der Anfälle über die gesamte Studiendauer 2) markante Verbesserung - ≥ 75% Reduktion der Anfälle 3) Verbesserung - ≥ 50% Reduktion der Anfälle 4) keine Verbesserung - <50% Reduktion der Anfälle • Bestätigung der Sicherheit bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen im Vergleich zur Baseline-Phase, hierbei wurden Frequenz und Ausprägung der Nebenwirkungen betrachtet • Bestätigung der Sicherheit bezüglich verschiedener Labortests (Blut- und Urinuntersuchungen, Leber- und Nierenfunktionstests) **<u>Erhebungszeiträume:</u>** Tests nach der Baseline-Phase (inklusive Registrierung des von den Patienten in der Baseline-Phase erstellten Anfallstagebuchs, mit Anzahl und Länge der Anfälle) waren: Blut und Urintests, Leber- und Nierenfunktionstests, ECGs, EEGs und CT oder MRT. Zu jedem Besuch des Follow-Ups (2,3,8,12 und 16te Woche) wurden die Labortests (Blut- und Urinuntersuchungen, Leber- und Nierenfunktionstests) erhoben sowie Anfallstagebücher und berichtete Nebenwirkungen registriert
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht bekannt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand von Annahmen aus vorläufigen Versuchsdaten abgeleitet. Um einen 20% größeren Unterschied mit einer 90%igen Teststärke bei einem Signifikanzniveau von 2,5% der Wirksamkeitsrate in der Zonisamid- verglichen mit der Placebo-Gruppe festzustellen, waren 50 Patienten pro Gruppe bei einer Abbrecherquote von 5% erforderlich
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht bekannt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht bekannt
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht bekannt
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zufällige Zuordnung der Patienten zu ihren Behandlungsgruppen wurde durch die Verwendung von (verborgenen) nummerierten Behältern erreicht
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht bekannt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Verblindung bezüglich des Behandlungscodes aller an der Studie beteiligten Mitarbeiter bis zum Ende der Studie, bis die Sponsoren die verblindeten Tabletteninformationen offenbarten
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zonisamid und Placebo-Tabletten hatten die gleiche Größe, Farbe und Form
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Tests wurden ungerichtet und mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt **<u>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</u>** Die primäre Wirksamkeitsanalyse bezüglich der Effizienz (prozentuale Reduktionen sowie Responder-Raten) und die Raten der Nebenwirkungen wurden mit Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fischer durchgeführt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht bekannt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zonisamid 300-400 mg/Tag a) 52 b) 52 c) 52 Placebo a) 52 b) 52 c) 52
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Alle Patienten wurden von 2006 bis 2007 vom Epilepsie Zentrum des „First Affiliated Hospitals, Chongquing Medical University, Chongquing, Southwest China“ rekrutiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation macht keine Angaben zum Ende der Studie, es ist aber davon auszugehen, dass die Studie planmäßig beendet wurde
a: nach CONSORT 2010.		

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

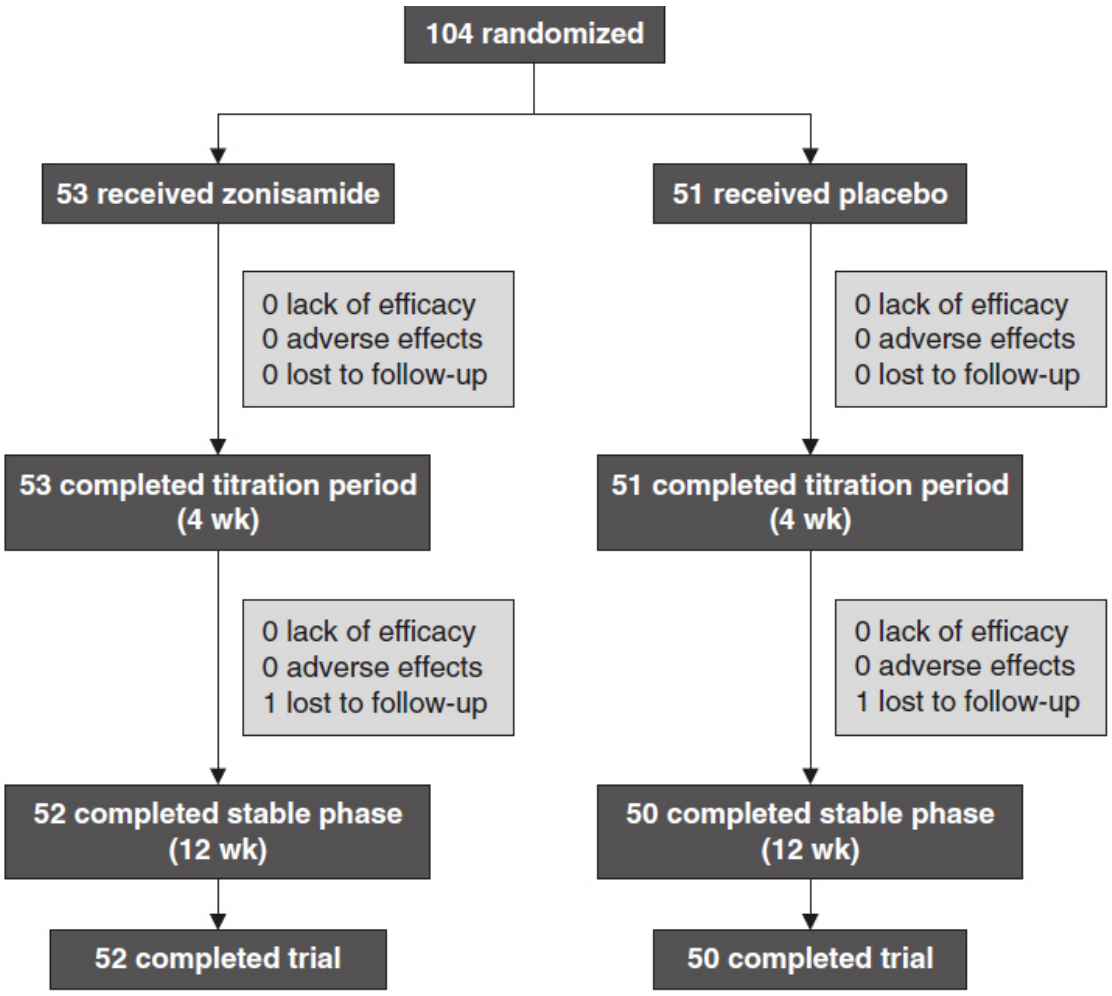


Abbildung 4-112 (Anhang): Patientenfluss in Studie Lu et al. 2011

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studie: YKP3089C017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study YKP3089C017 A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects with Partial Onset Seizures, with Optional Open-Label Extension PROTOCOL NUMBER YKP3089C017 Report date: 27.02.2018	A
ClinicalTrials.gov A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01866111?term=YKP3089C017&draw=2&rank=2	B
Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol. 2020 Jan;19(1):38-48. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30399-0. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: Lancet Neurol. 2020 Mar;19(3):e3. PMID: 31734103.	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Im Notfall konnte eine Entblindung mittels des IWRS durchgeführt werden. Diese wurde entsprechend dokumentiert. Die unterschiedlichen Cenobamat-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmer waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Im Notfall konnte eine Entblindung mittels des IWRS durchgeführt werden. Diese wurde entsprechend dokumentiert. Die unterschiedlichen Cenobamat-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig zu bewerten. Die Randomisierungssequenz wurde zentral über ein Interactive Web Response System (IWRS) erstellt. Da es sich um ein doppel-blindes Studiendesign handelt, waren sowohl Studienteilnehmer als auch Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Der Patientenfluss ist des Weiteren transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich in den Quellen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung oder sonstige, ggf. endpunktsübergreifende verzerrende Aspekte finden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der doppel-blinden Studienphase wurden auf Basis einer von der ITT-Population abweichenden Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%). Eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts war sichergestellt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der grpßen Abweichung der ausgewerteten und ursprünglich randomisierten Patienten und der daraus resultierunden nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwere unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 1254

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-208) zum Wirkstoff Brivaracetam im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/218/	A
ClincalTrials.gov Brivaracetam as add-on Treatment in Adolescents and Adults Suffering From Epilepsy Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00504881	B
Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia. 2014 Jan;55(1):38-46. doi: 10.1111/epi.12391. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24116853.	C

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:

Die Patienten wurden auf 2 Studienarme randomisiert (ein Brivaracetam-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal verblindet war. Die unterschiedlichen Brivaracetam-Dosierungen waren und Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal verblindet war. Die unterschiedlichen Brivaracetam-Dosierungen waren und Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden mit einer von der ITT-Population abweichenden Population berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Perampanel-Gruppen >5%), wobei ein Anteil von <15% Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es finden sich auch keine weiteren verzerrenden Aspekte, weshalb das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-208) zum Wirkstoff Brivaracetam im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/218/	A
ClinicalTrials.gov Efficacy and Safety Study of BIA 2-093 in Combination With Other Anti-Epileptic Drugs to Treat Partial Epilepsy Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957047?term=BIA-2093-302&draw=2&rank=1	B
Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. Epilepsy Res. 2010 May;89(2-3):278-85. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.01.014. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20299189.	C

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:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Eslicarbazepin-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet war.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet war.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 304

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-208) zum Wirkstoff Brivaracetam im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/218/	A
ClinicalTrials.gov Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988429	B
Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J, Rogin JB, Biraben A, Galimberti CA, Kowacs PA, Hong SB, Cheng H, Blum D, Nunes T, Soares-da-Silva P; 304 Study Team. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia. 2015 Feb;56(2):244-53. doi: 10.1111/epi.12894. Epub 2014 Dec 22. PMID: 25528898; PMCID: PMC4354260.	C

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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Eslicarbazepin-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes-Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verbindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes-Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verbindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Aus den zur Verfügung stehenden Informationen ist nicht ersichtlich, welche Population zur Auswertung des Endpunktes verwendet wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der doppel-blinden Studienphase wurden auf Basis einer von der ITT-Population abweichenden Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%). Eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts war sichergestellt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der grpßen Abweichung der ausgewerteten und ursprünglich randomisierten Patienten und der daraus resultierunden nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwere unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: Sivenius

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. Epilepsia. 1991 Jul-Aug;32(4):539-42. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04689.x. PMID: 1907907.	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Gabapentin-Studienarme, ein Placebo-Studienarme)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl Studienteilnehmer als auch Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl Studienteilnehmer als auch Studienpersonal über den gesamten Studienzeitraum verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine

zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: The UK Gabapentin Study Group

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin Study Group. Lancet. 1990 May 12;335(8698):1114-7. PMID: 1971862.	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:

Die Patienten wurden auf 2 Studienarme randomisiert (ein Gabapentin-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: The US Gabapentin Study Group

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. Neurology. 1993 Nov;43(11):2292-8. doi: 10.1212/wnl.43.11.2292. PMID: 8232945.	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:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer und das Studienpersonal über den gesamtem Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer und das Studienpersonal über den gesamtem Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwere unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: Yamauchi

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Psychiatry Clin Neurosci. 2006 Aug;60(4):507-15. doi: 10.1111/j.1440-1819.2006.01553.x. PMID: 16884455.	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Gabapentin-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 0667

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-208) zum Wirkstoff Brivaracetam im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/218/	A
Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., Abou-Khalil, B., Doty, P. and Rudd, G.D. (2007), Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures. Epilepsia, 48: 1308-1317. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x	B

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:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Lacosamid-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Die unterschiedlichen Lacosamid-Dosierungen waren in Aussehen und Form identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Die unterschiedlichen Lacosamid-Dosierungen waren in Aussehen und Form identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der doppel-blinden Studienphase wurden auf Basis einer von der ITT-Population abweichenden Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%). Eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts war sichergestellt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der grpßen Abweichung der ausgewerteten und ursprünglich randomisierten Patienten und der daraus resultierunden nicht-adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 0755

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-208) zum Wirkstoff Brivaracetam im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 16 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/218/	A
ClinicalTrials.gov A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Trial to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200mg/Day and 400mg/Day) as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Seizures With or Without Secondary Generalization Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220415	B
Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia. 2009 Mar;50(3):443-53. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x. Epub 2009 Jan 17. PMID: 19183227.	C

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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Lacosamid-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl Studienteilnehmer als auch Studienpersonal über die gesamte Studiendauer verblindet waren. Die unterschiedlichen Lacosamid-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl Studienteilnehmer als auch Studienpersonal über die gesamte Studiendauer verblindet waren. Die unterschiedlichen Lacosamid-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, bei der die Randomisierung adäquat durchgeführt wurde, eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war und sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte ergaben.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: A008112

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsy Res. 2010 Sep;91(1):10-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.05.008. Epub 2010 Aug 8. PMID: 20696552.	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (ein Lamotrigin-Studienarm, ein Pregabalin-Studienarm, ein Placebo-Studienarm).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: USL05CTG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, Lineberry CG. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. Neurology. 1993 Nov;43(11):2284-91. doi: 10.1212/wnl.43.11.2284. PMID: 8232944.	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Lamotrigin-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um ein doppel-blindes Studiendesign in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um ein doppel-blindes Studiendesign in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: N132

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. Neurology. 2000 Jul 25;55(2):236-42. doi: 10.1212/wnl.55.2.236. PMID: 10908898	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Levetiracetam-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: N165

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ClinicalTrials.gov Bridging Study of L059 (Levetiracetam) in Patients With Epilepsy by Double Blind Method Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00600509	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Levetiracetam-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: N01102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia. 2000 Sep;41(9):1179-86. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x. PMID: 10999557.	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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: N01221

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Inoue Y, Yagi K, Ikeda A, Sasagawa M, Ishida S, Suzuki A, Yoshida K; Japan Levetiracetam N01221 Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy in Japanese patients with uncontrolled partial-onset seizures. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Oct;69(10):640-8. doi: 10.1111/pcn.12300. Epub 2015 May 13. PMID: 25854635.	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:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Levetiracetam-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: Shorvon

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. Epilepsia. 2000 Sep;41(9):1179-86. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x. PMID: 10999557.	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Levetiracetam-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: Xiao

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Beran RG, Berkovic SF, Black AB, Danta G, Hiersemenzel R, Schapel GJ, Vajda FJ. Efficacy and safety of levetiracetam 1000-3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. Epilepsy Res. 2005 Jan;63(1):1-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2004.09.005. Epub 2005 Jan 6. PMID: 15716083.	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:

Die Patienten wurden auf 2 Studienarme randomisiert (ein Levetiracetam-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: Zhou

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. Epilepsy Behav. 2008 Feb;12(2):305-10. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.10.003. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18024209	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:

Die Patienten wurden auf 2 Studienarme randomisiert (ein Levetiracetam-Studienarm, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebisse sind für eine von der ITT abweichenden Popualtion berichtet. Die Gründe für den Ausschluss der Patienten von der Effektivitäts-Analyse sind nachvollziehbar dargestellt. Der Anteil der nicht berücksichtigten Patienten ist zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es bestand eine Verblindung sowohl der Studienteilnehmer als auch des Studienpersonals über den gesamtern Studienveraluf. Es leißen sich keine Aspekte für eine ergebnisgesteuerte Berichtsertattung finden. Des Weiteren finden sich keine weiteren Aspekte für eine Verzerrung. Das Verzerrungspotential wird demnach als niedrig eingestuft.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden mit einer von der ITT-Population abweichenden Population berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Perampanel-Gruppen >5%), wobei ein Anteil von <15% Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es finden sich auch keine weiteren verzerrenden Aspekte, weshalb das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Studie: OT/PE-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. Epilepsia. 2000 Dec;41(12):1597-607. doi: 10.1111/j.1499-1654.2000.001597.x. PMID: 11114219	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:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Oxcarbazepin-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

	Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: PROSPER

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK; PROSPER Investigators Study Group. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR™) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Acta Neurol Scand. 2014 Mar;129(3):143-53. doi: 10.1111/ane.12207. Epub 2013 Dec 21. PMID: 24359313; PMCID: PMC4033571	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Oxcarbazepin-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 304

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-036) zum Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 12 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/	A
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-106) zum Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 12 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/115/	B
ClinicalTrials.gov Evaluating the Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699972	C
French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. Neurology. 2012 Aug 7;79(6):589-96. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182635735. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22843280; PMCID: PMC3413761.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Perampanel-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste" aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor). Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste" aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor). Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-5 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über zwei Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorlagen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 16 Jahre alt oder älter waren, füllten den Fragebogen QOLIE-31-P bei Vorliegen in der entsprechenden Sprache aus.
In die Auswertung gingen 61 mit 8mg/Tag Perampanel behandelte Patienten, 58 mit 12mg/Tag Perampanel behandelte Patienten und 55 Placebopatienten ein.
Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug jeweils >5%. Das ITT-Prinzip konnte somit nicht erfüllt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat

umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 305

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-036) zum Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 12 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/	A
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-106) zum Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 12 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/115/	B
ClinicalTrials.gov To Evaluate The Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699582	C
French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, Laurenza A. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. Epilepsia. 2013 Jan;54(1):117-25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22905857.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Perampanel-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor). Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Fünf Patienten, die unverblindete Medikation erhielten, wurden wegen dieser bedeutsamen Protokollverletzung aus dem Modified Per Protocol Analysis Set (Patienten des ITT FAS mit mindestens 80% Einnahmecompliance, 50% Tagebuch-Compliance und ohne bedeutsame Protokollverletzungen) ausgeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung.
Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste" aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor). Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt. Fünf Patienten, die unverblindete Medikation erhielten, wurden wegen dieser bedeutsamen Protokollverletzung aus dem Modified Per Protocol Analysis Set (Patienten des ITT FAS mit mindestens 80% Einnahmecompliance, 50% Tagebuch-Compliance und ohne bedeutsame Protokollverletzungen) ausgeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-5 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.
Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (CAS) durchgeführt, also jenen Patienten der ITT-AS-Population welche die Erhaltungsphase abschlossen. LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in beiden Perampanel-Gruppen >5%.
Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des CAS daher als adäquat zu betrachten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden mit einer von der ITT-Population abweichenden Population berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat

umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Perampanel-Gruppen >5%), wobei ein Anteil von ≥15% Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Nichtsdestotrotz wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der großen Abweichung von der ITT-Population als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 16 Jahre alt oder älter waren, füllten den Fragebogen QOLIE-31-P bei Vorliegen in der entsprechenden Sprache aus. In die Auswertung gingen 92 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 80 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 86 Placebopatienten ein. Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug in allen Gruppen >5%. Das ITT-Prinzip konnte damit nicht erfüllt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat

umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwere unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 306

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-036) zum Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 12 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/39/	A
Nutzenbewertung des G-BA (Verfahren D-106) zum Wirkstoff Perampanel im Anwendungsgebiet Fokale Anfälle bei Epilepsie, ≥ 12 Jahre Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/115/	B
ClinicalTrials.gov Evaluating Efficacy and Safety of E2007 (Perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial Seizures Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700310	C
Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, Yang H, Squillacote D, Edwards HB, Zhu J, Laurenza A. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology. 2012 May 1;78(18):1408-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517103.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Perampanel-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase (Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung. Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).. Eine Verblindung der Patienten war sichergestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der (offenen) Prärandomisierungs-Phase, während der die Patienten noch keine Studienmedikation erhielten. Die randomisierte Phase

(Titrations- und Erhaltungs-Phase) erfolgte doppelblind. Nur das Randomisierungs-Personal hatte Zugang zum Randomisierungs-Code, der aber während dieser Studienphase nicht geöffnet wurde. Untersucher und Patient hatten keine Information über die Behandlung des Patienten. Zentrale computergenerierte Gruppen-Zuteilung. Zuteilung der Nummerierung der Prüfmedikation mit Hilfe eines IVRS. Identisches Aussehen der Placebo- und Perampanel-Tabletten und deren Verpackung. Strikte Geheimhaltung der Daten der Randomisierung. Aufbewahrung einer „Master-Liste“ aller Behandlungen und der Patientennummern in einem versiegelten Umschlag. Eine Entblindung einzelner Patienten in Notfällen sollte über das IVRS erfolgen (es kamen jedoch keine Entblindungen vor).. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Abläufe und Interpretation der Studie einbezogen waren, und auch die Mitarbeiter von Eisai hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet. Eine Verblindung der Behandler und des sonstigen Studienpersonals war sichergestellt.
Laborwerte wurden in einem zentralen Labor ausgewertet. Die Verblindung des Laborpersonals wird zwar nicht explizit erwähnt, ergibt sich aber aus dem oben Gesagten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da sich aus 1-5 kein Hinweis auf ein Verzerrungspotential ergibt, ist dasVerzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten aus der Erhaltungs-Phase erfolgte auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS). Das ITT AS enthält alle randomisierten Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen Daten zur Anfallshäufigkeit zumindest über 2 Wochen aus der Prärandomisierungs- und auch aus der Doppelblind-Phase vorliegen.
Die Auswertung wurde anhand des Completer Analysis Set (CAS) durchgeführt, also jenen Patienten der ITT-AS-Population welche die Erhaltungsphase abschlossen. LOCF wurde nicht angewendet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in Bezug auf diesen Endpunkt lag in beiden Perampanel-Gruppen >5%.
Jedoch ist für die Beurteilung des Erreichens einer vollständigen Anfallsfreiheit ein LOCF Ansatz nicht geeignet und die Verwendung des CAS daher als adäquat zu betrachten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Erhaltungs-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat

umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Perampanel-Gruppen >5%). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Wahl des Analyses Sets war für die Fragestellung adäquat. Aus diesen Gründen wird, trotz nicht Umsetzung des ITT Prinzips das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit nach Anfallssubtyp

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: QOLIE-31-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten der Doppelblind-Phase erfolgte auf Basis des Full ITT Analysis Set (ITT FAS). Das ITT FAS enthält alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und bei denen mindestens ein Wert zur Anfallshäufigkeit aus der Prärandomisierungs- und Doppelblind-Phase vorlag. Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 16 Jahre alt oder älter waren, füllten den Fragebogen QOLIE-31-P bei Vorliegen in der entsprechenden Sprache aus. In die Auswertung gingen 92 mit 8mg/TagPerampanel behandelte Patienten, 80 mit 12mg/TagPerampanel behandelte Patienten und 86 Placebopatienten ein. Es wurde nicht das LOCF-Prinzip angewendet, der Nichtberücksichtigungsanteil betrug in allen Gruppen >5%. Das ITT-Prinzip konnte damit nicht erfüllt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse aus der Doppelblind-Phase wurden auf Basis des ITT Analysis Set (ITT AS) berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat

umgesetzt (Nichtberücksichtigungsanteil in allen untersuchten Gruppen >5%), da nur Patienten ab 16 Jahren den Fragebogen ausgefüllt haben und nur in den Ländern durchgeführt wurde, für deren Sprache eine validierte Version vorliegt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 335

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
ClinicalTrials.gov 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 Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01618695	A
Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia-Pacific, randomized phase III study. Acta Neurol Scand. 2018 Apr;137(4):392-399. doi: 10.1111/ane.12883. Epub 2017 Dec 17. PMID: 29250772. Format:	B

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:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Perampanel-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwere unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: 1008-157

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Elger, C.E., Brodie, M.J., Anhut, H., Lee, C.M. and Barrett, J.A. (2005), Pregabalin Add-on Treatment in Patients with Partial Seizures: A Novel Evaluation of Flexible-dose and Fixed-dose Treatment in a Double-blind, Placebo-controlled Study. Epilepsia, 46: 1926-1936. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00341.x	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (zwei Pregabalin-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung basiert auf einer Population die von der ITT-Population abweicht. Hierbei sind mehr als 5% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse für den Endpunkt wurden mit einer von der ITT-Population abweichenden Population berechnet. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Ärzte und sonstiges Studienpersonal) waren bezüglich der Behandlung verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunkts sichergestellt war. Das ITT-Prinzip wurde für diesen Endpunkt nicht adäquat umgesetzt (kein LOCF, Nichtberücksichtigungsanteil in beiden Perampanel-Gruppen >5%), wobei ein Anteil von ≥15% Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Nichtsdestotrotz wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der großen Abweichung von der ITT-Population als hoch eingestuft.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwere unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: A008112

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Baulac M, Leon T, O'Brien TJ, Whalen E, Barrett J. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsy Res. 2010 Sep;91(1):10-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.05.008. Epub 2010 Aug 8. PMID: 20696552.	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:

Die Patienten wurden auf 3 Studienarme randomisiert (ein Lamotrigin-Studienarm, ein Pregabalin-Studienarm, ein Placebo-Studienarm).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige

	Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: 100% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Studie: Faught

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. Neurology. 1996 Jun;46(6):1684-90. doi: 10.1212/wnl.46.6.1684. PMID: 8649570	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:

Die Patienten wurden auf 4 Studienarme randomisiert (drei Topiramat-Studienarme, ein Placebo-Studienarm)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppel-blindes Studiendesign, in dem sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal über den gesamten Studienverlauf verblindet waren. Die Placebo- und Interventions-Dosierungen waren in Form und Aussehen identisch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene wird als niedrig bewertet, da es sich um eine doppelblinde Studie handelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte die eine Verzerrung begünstigen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥50% Reduktion der Anfallshäufigkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: ≥1 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um ein doppel-blindes Studiendesign. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das gesamte Studienpersonal waren für den gesamten Studienzeitraum verblindet. Eine Aufhebung der Verblindung war im Notfall mittels des IWRS möglich. Eine entsprechende Entblindung musste dokumentiert werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

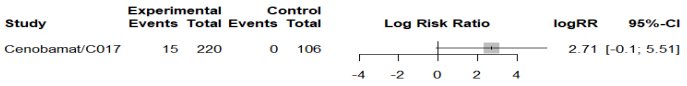
Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere statistische Analysen

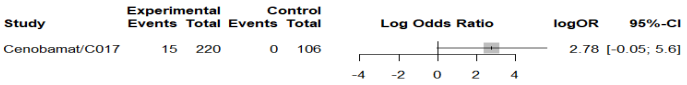
Der nachfolgende Anhang 4-G enthält die Forest-Plots sämtlicher Endpunkte und für alle Studienpools, die im Dossier präsentiert werden, im unveränderten statistischen Ausgabeformat. Aus technischen Gründen beginnt die Nummerierung erneut bei 1, die Abbildungen sind zudem nicht in den jeweiligen Verzeichnissen enthalten.

Binäre Endpunkte

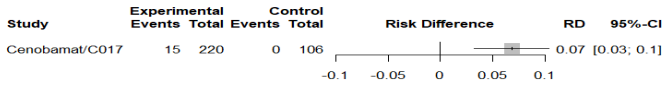
1 pool1_RR_Cenobamat_100_perc_reduct



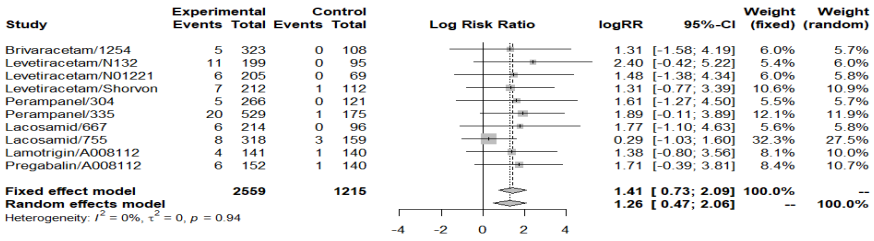
2 pool1_OR_Cenobamat_100_perc_reduct



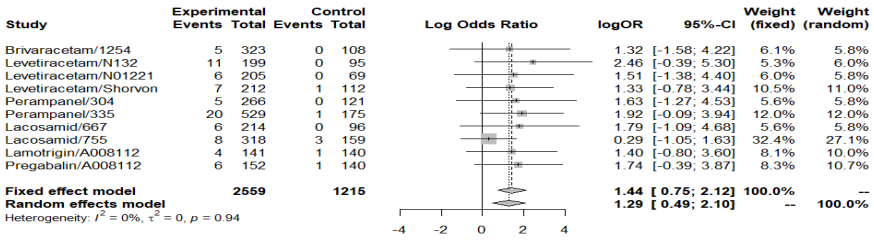
3 pool1_RD_Cenobamat_100_perc_reduct



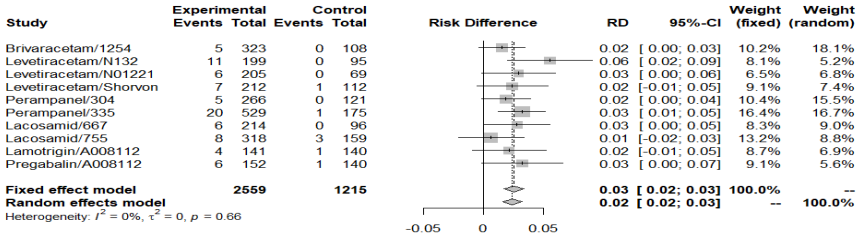
4 pool1_RR_AEDs_100_perc_reduct



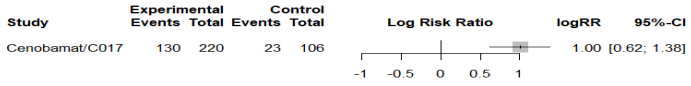
5 pool1_OR_AEDs_100_perc_reduct



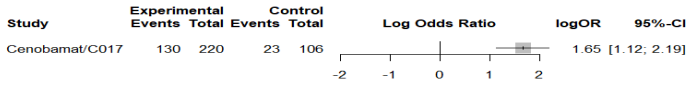
6 pool1_RD_AEDs_100_perc_reduct



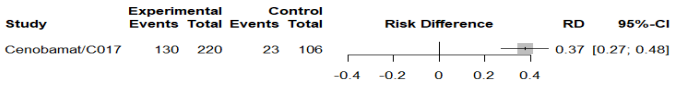
7 pool1_RR_Cenobamat_50_perc_reduct



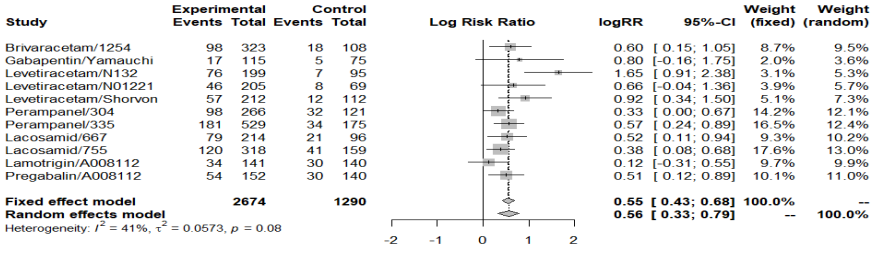
8 pool1_OR_Cenobamat_50_perc_reduct



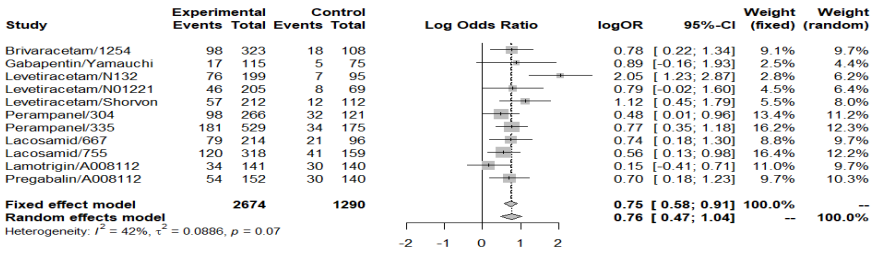
9 pool1_RD_Cenobamat_50_perc_reduct



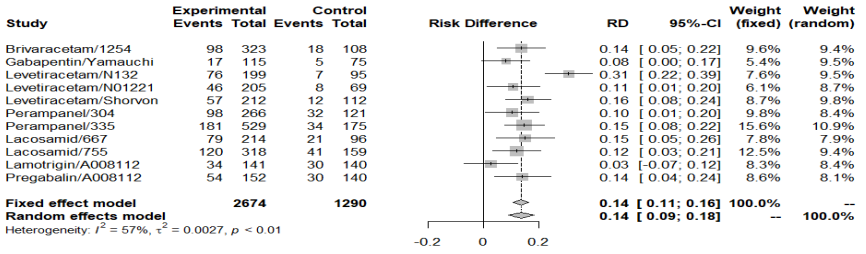
10 pool1_RR_AEDs_50_perc_reduct



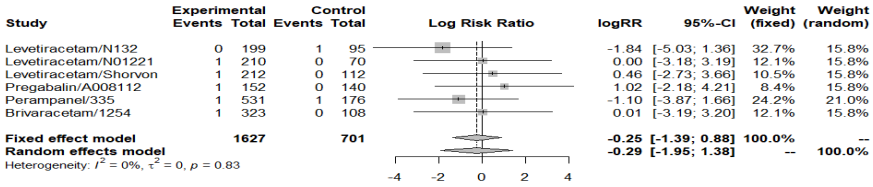
11 pool1_OR_AEDs_50_perc_reduct



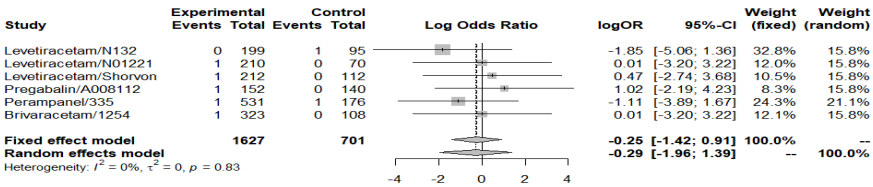
12 pool1_RD_AEDs_50_perc_reduct



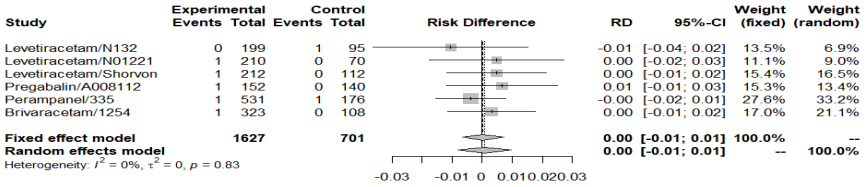
13 pool1_RR_AEDs_TEAE_death



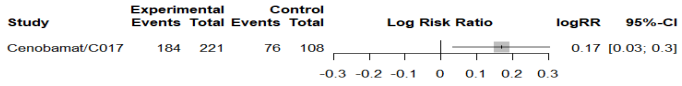
14 pool1_OR_AEDs_TEAE_death



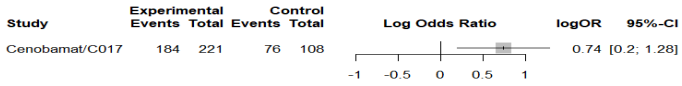
15 pool1_RD_AEDs_TEAE_death



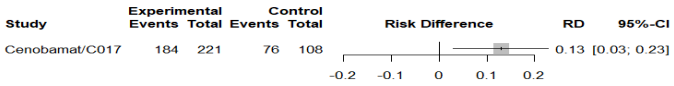
16 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_more_than_1



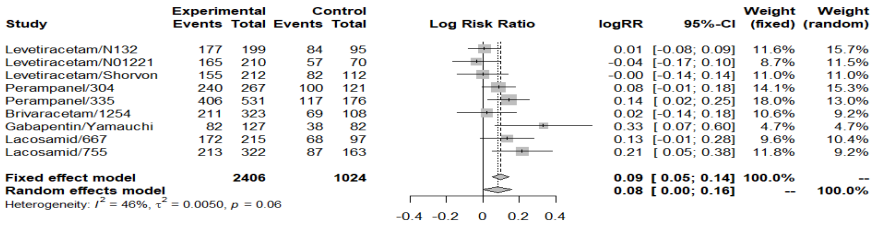
17 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_more_than_1



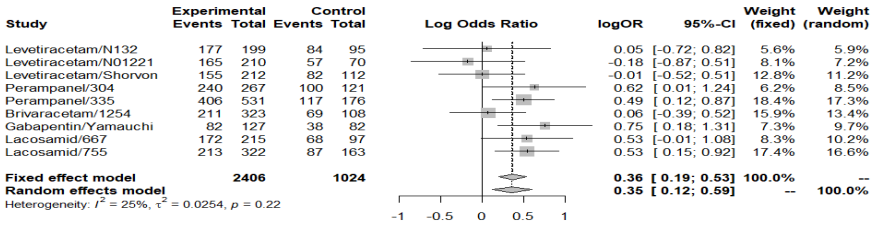
18 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_more_than_1



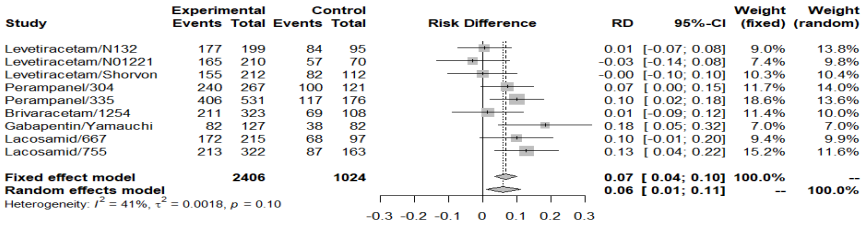
19 pool1_RR_AEDs_TEAE_more_than_1



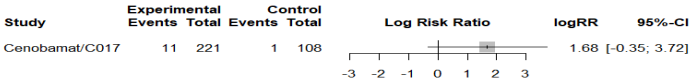
20 pool1_OR_AEDs_TEAE_more_than_1



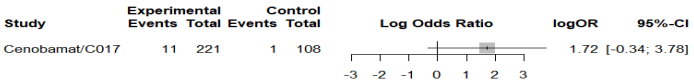
21 pool1_RD_AEDs_TEAE_more_than_1



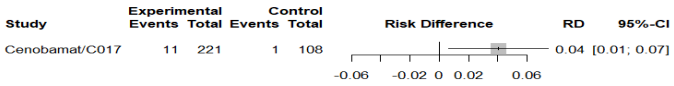
22 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_ataxia



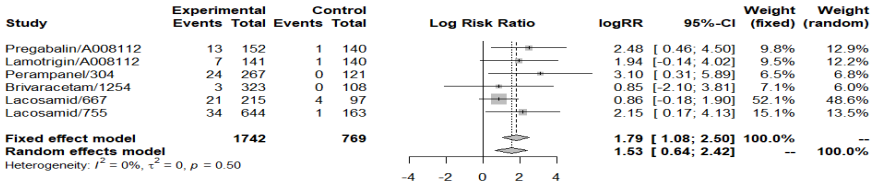
23 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_ataxia



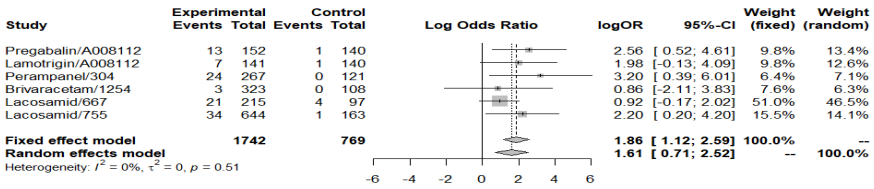
24 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_ataxia



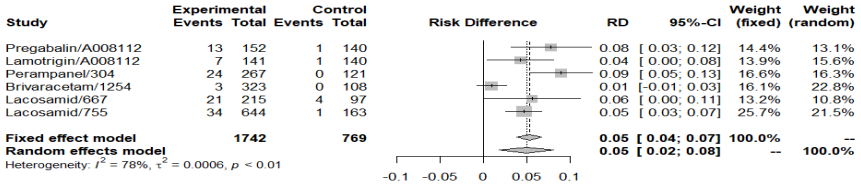
25 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_ataxia



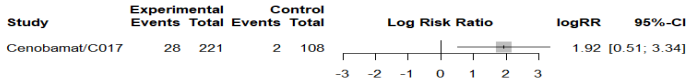
26 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_ataxia



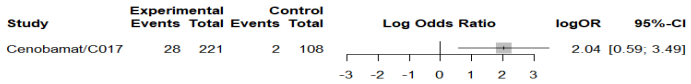
27 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_ataxia



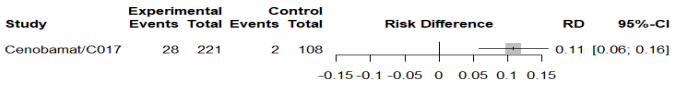
28 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_diplopia



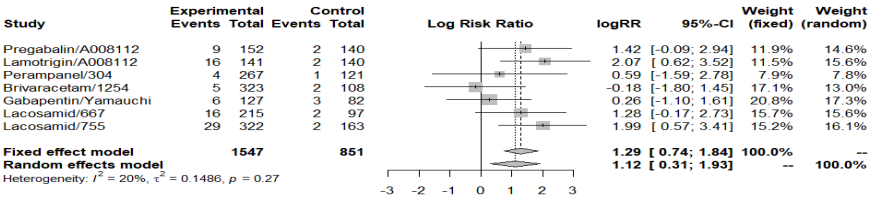
29 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_diplopia



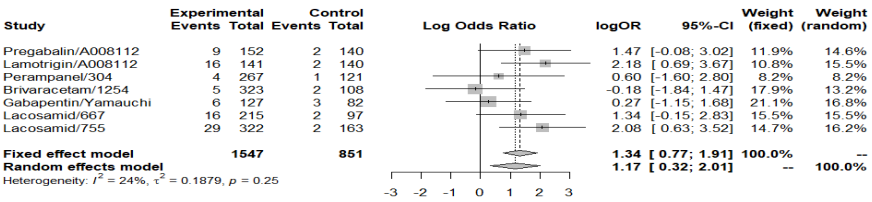
30 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_diplopia



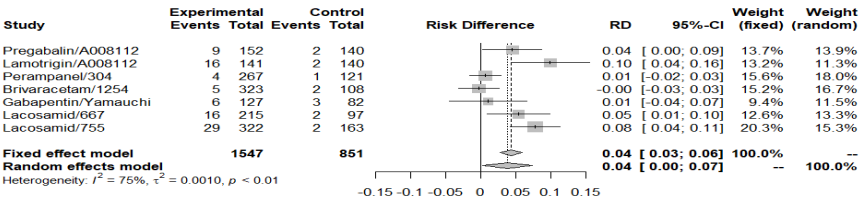
31 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_diplopia



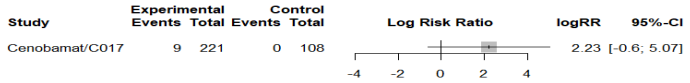
32 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_diplopia



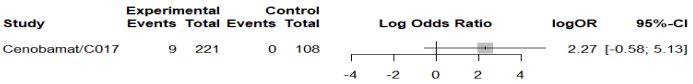
33 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_diplopia



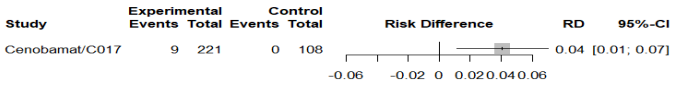
34 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_vomiting



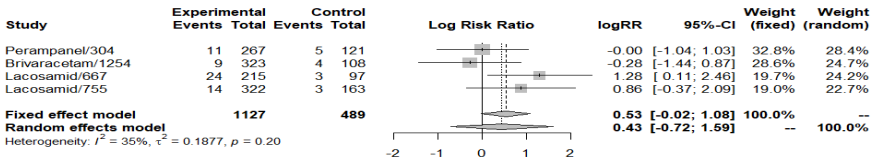
35 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_vomiting



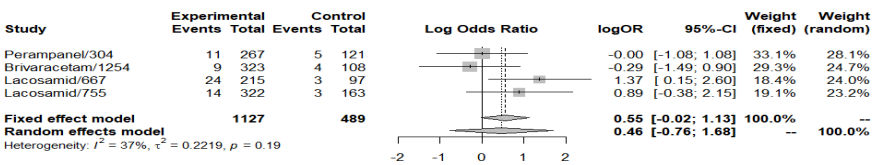
36 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_vomiting



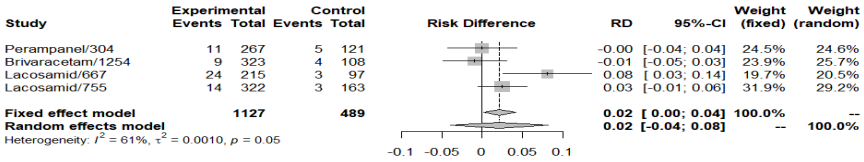
37 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_vomiting



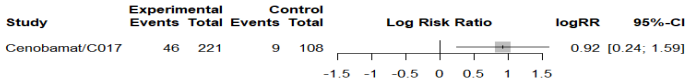
38 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_vomiting



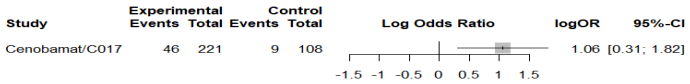
39 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_vomiting



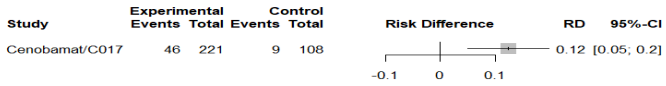
40 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_fatigue



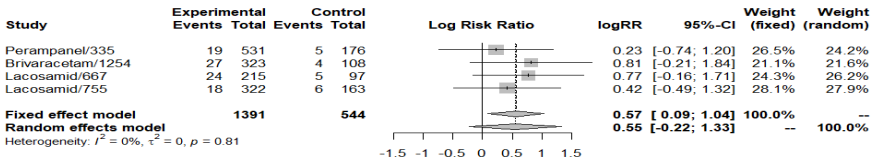
41 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_fatigue



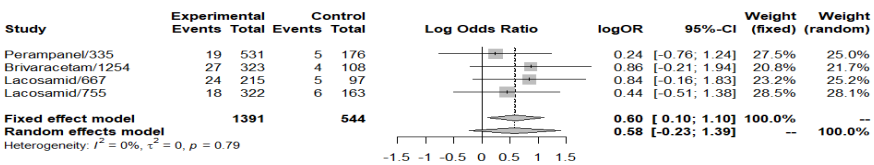
42 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_fatigue



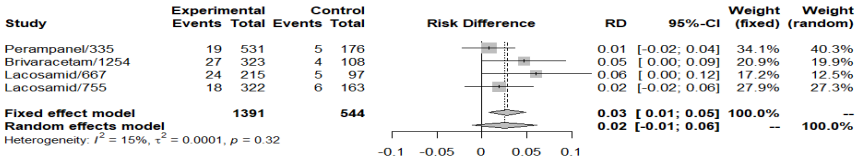
43 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_fatigue



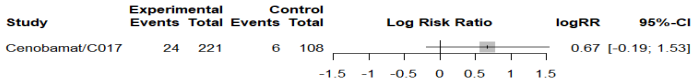
44 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_fatigue



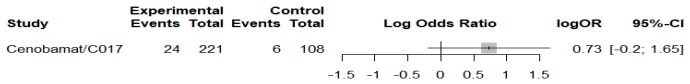
45 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_fatigue



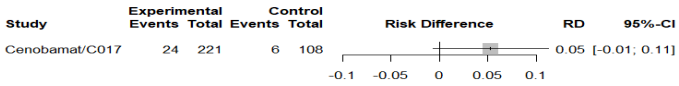
46 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_headache



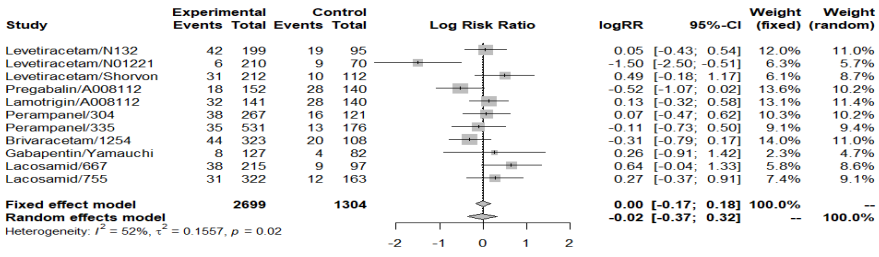
47 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_headache



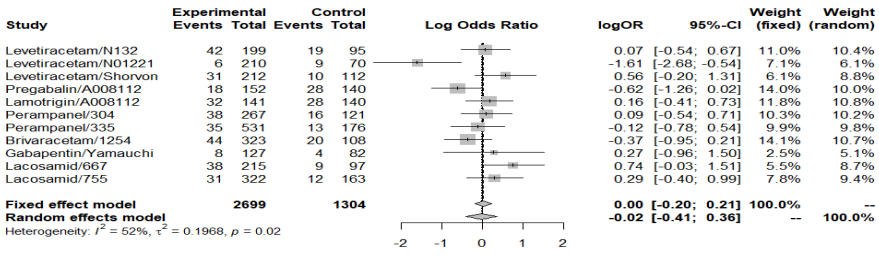
48 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_headache



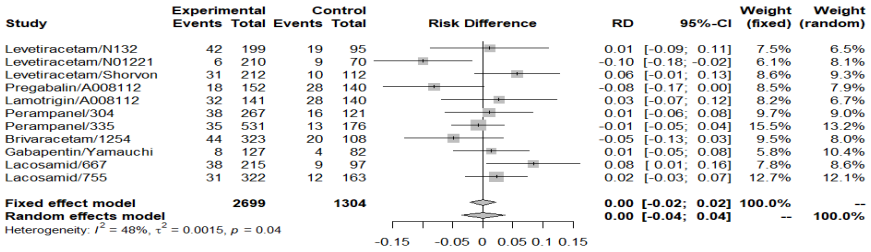
49 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_headache



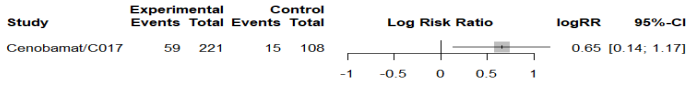
50 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_headache



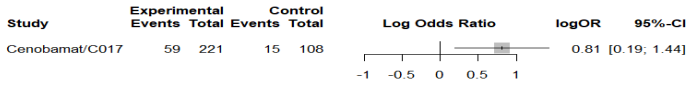
51 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_headache



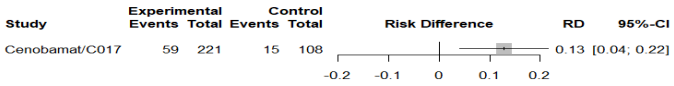
52 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_dizziness



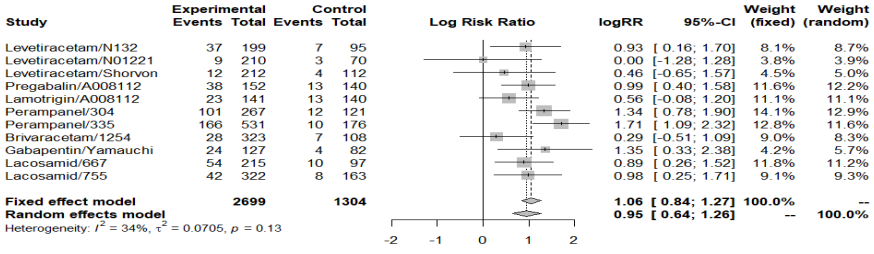
53 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_dizziness



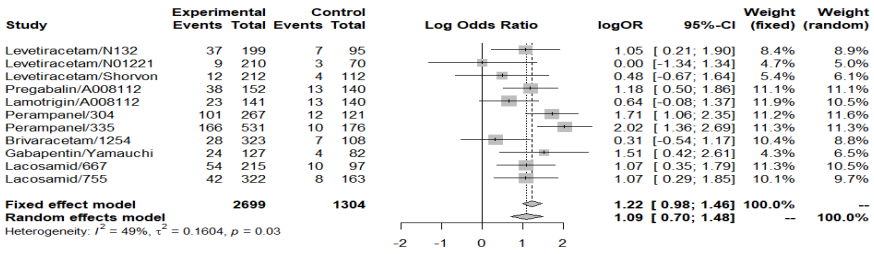
54 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_dizziness



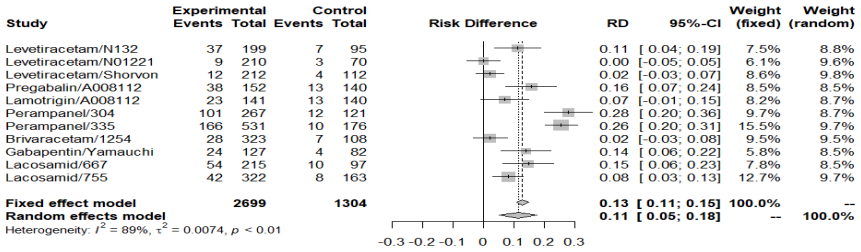
55 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_dizziness



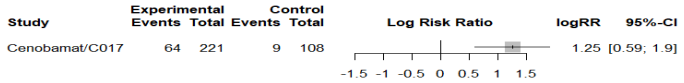
56 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_dizziness



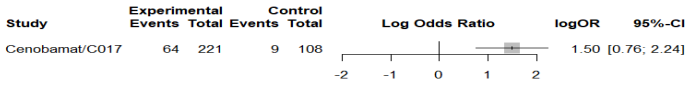
57 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_dizziness



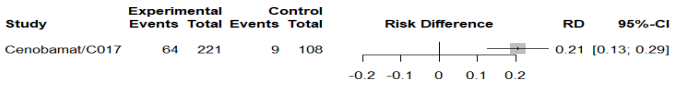
58 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_somnolence



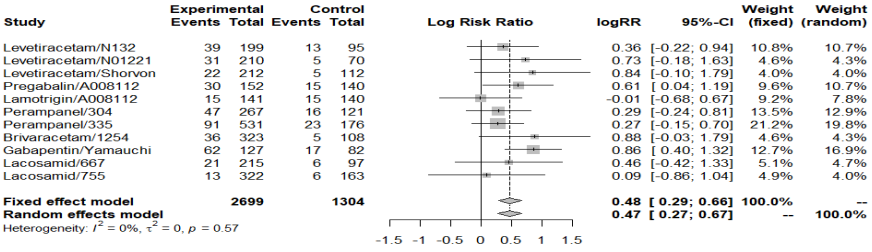
59 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_somnolence



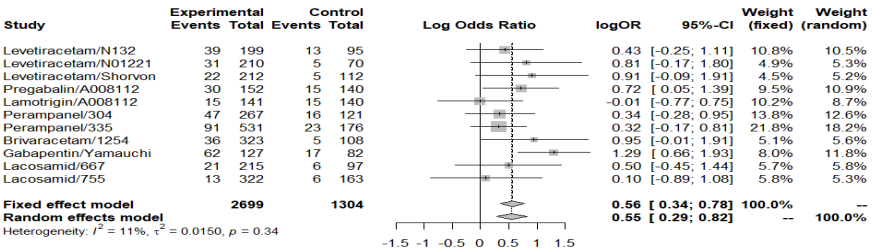
60 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_somnolence



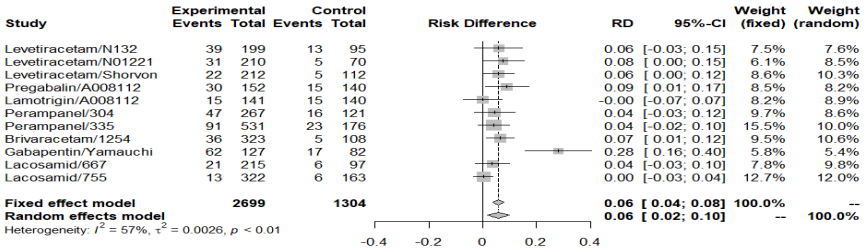
61 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_somnolence



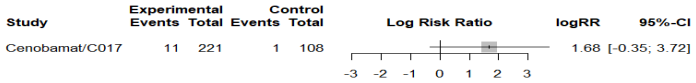
62 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_somnolence



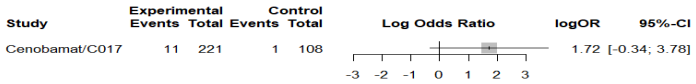
63 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_somnolence



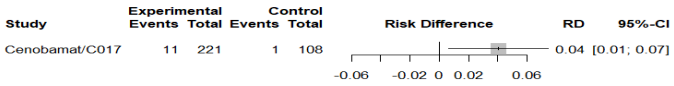
64 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_nausea



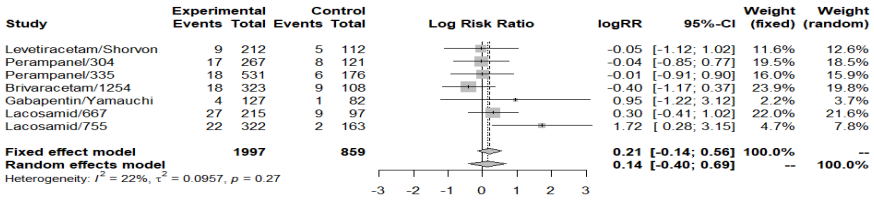
65 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_nausea



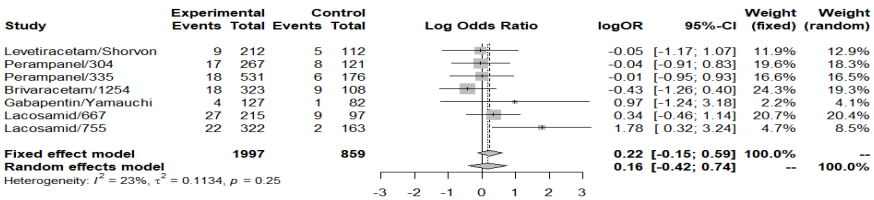
66 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_nausea



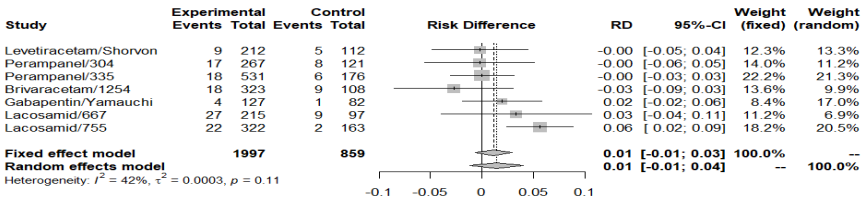
67 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_nausea



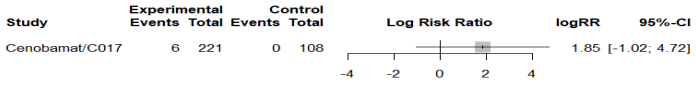
68 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_nausea



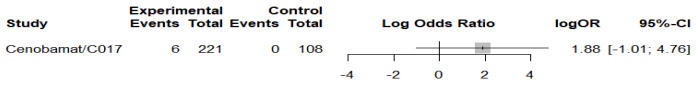
69 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_nausea



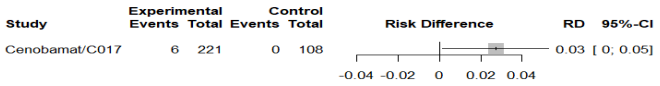
70 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_blurred_vision



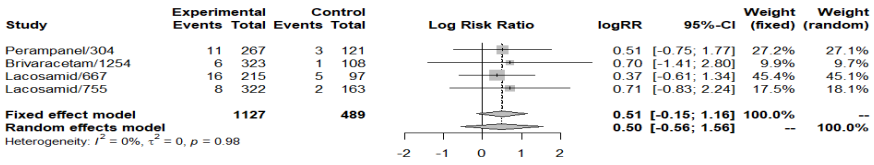
71 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_blurred_vision



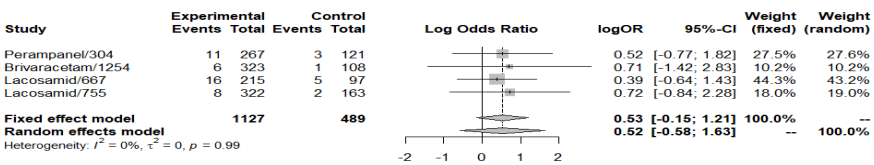
72 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_blurred_vision



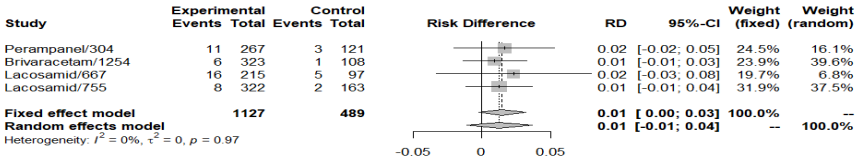
73 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_blurred_vision



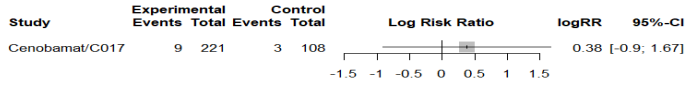
74 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_blurred_vision



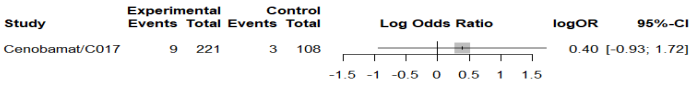
75 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_blurred_vision



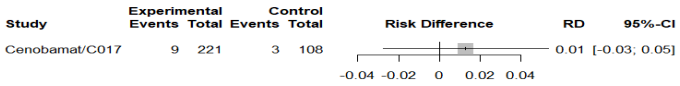
76 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_vertigo



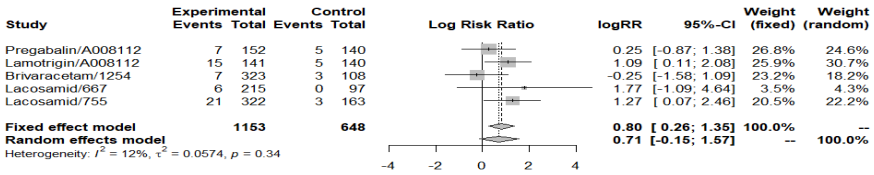
77 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_vertigo



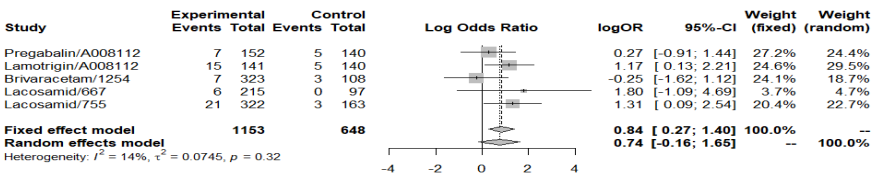
78 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_vertigo



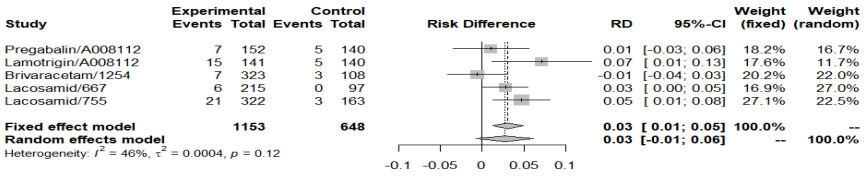
79 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_vertigo



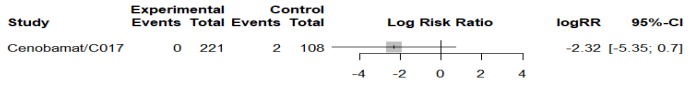
80 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_vertigo



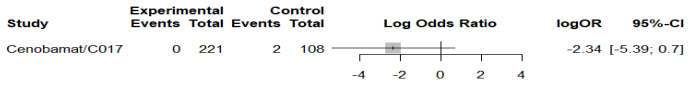
81 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_vertigo



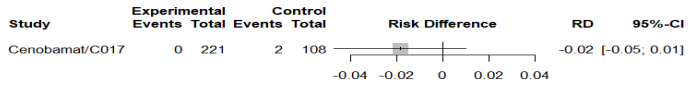
82 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_malaise



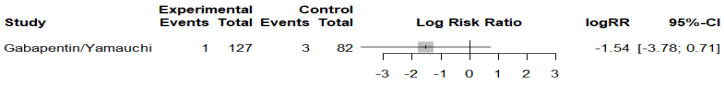
83 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_malaise



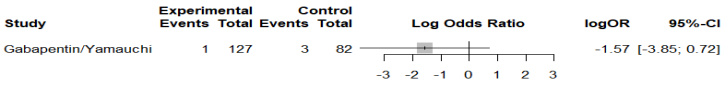
84 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_malaise



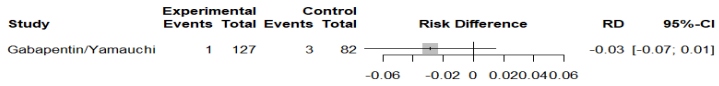
85 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_malaise



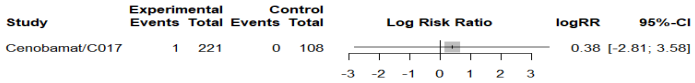
86 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_malaise



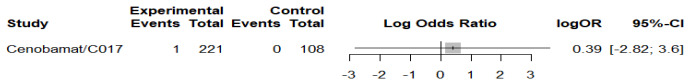
87 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_malaise



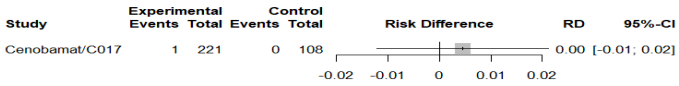
88 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_abdominal_pain



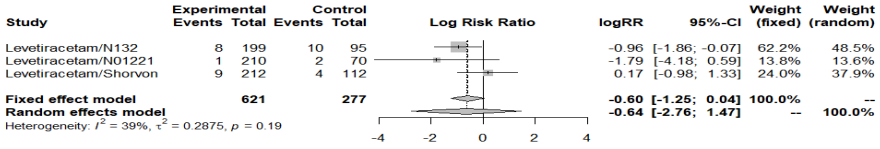
89 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_abdominal_pain



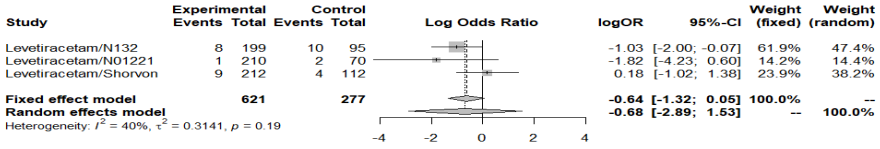
90 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_abdominal_pain



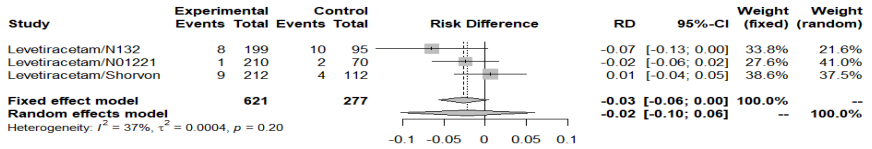
91 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_abdominal_pain



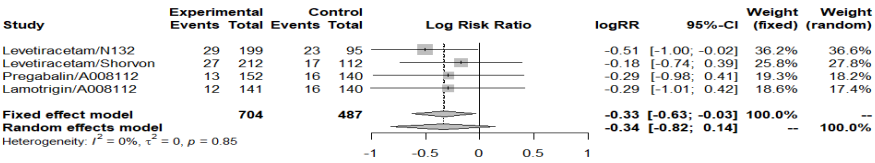
92 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_abdominal_pain



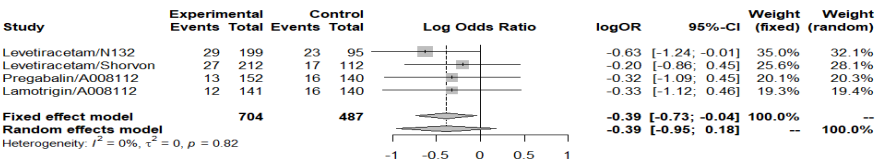
93 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_abdominal_pain



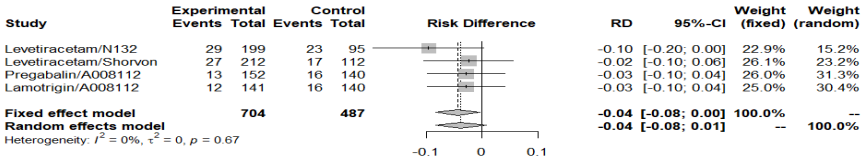
94 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_accidental_injury



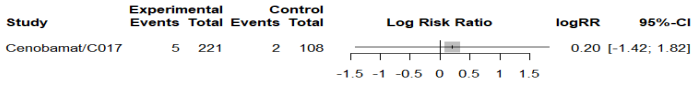
95 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_accidental_injury



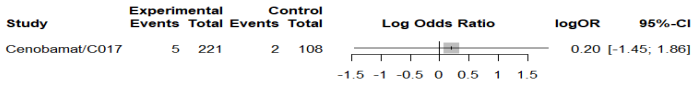
96 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_accidental_injury



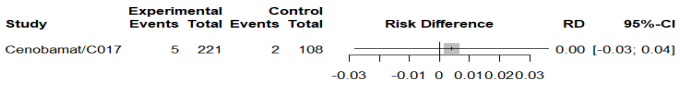
97 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_asthenia



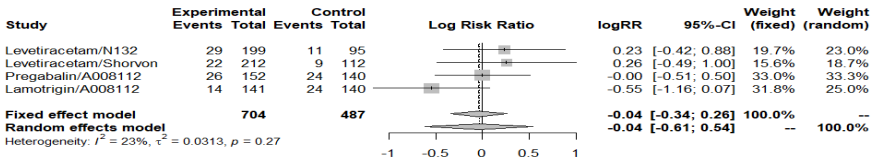
98 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_asthenia



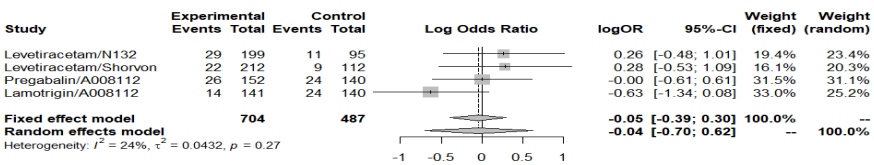
99 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_asthenia



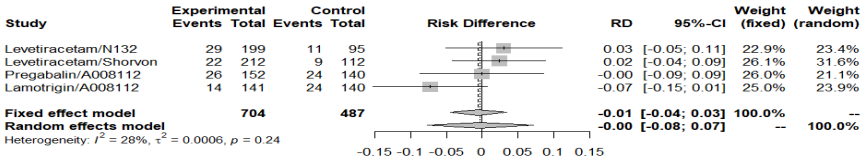
100 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_asthenia



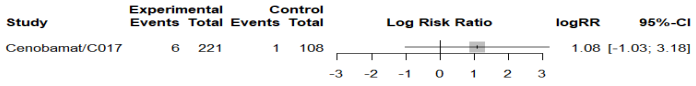
101 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_asthenia



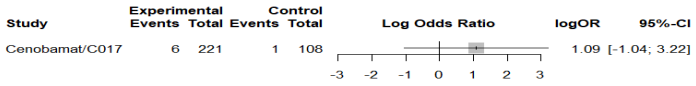
102 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_asthenia



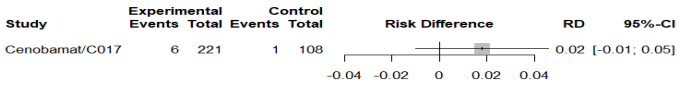
103 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_diarrhea



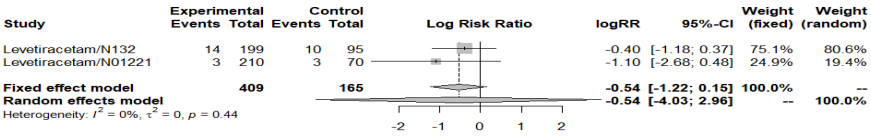
104 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_diarrhea



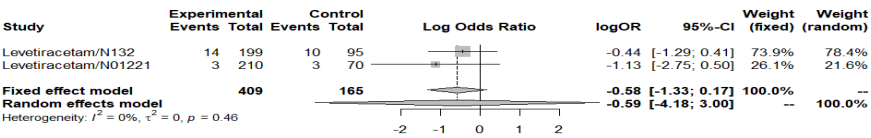
105 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_diarrhea



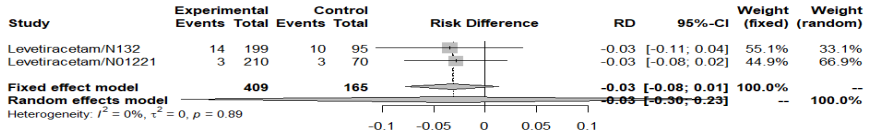
106 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_diarrhea



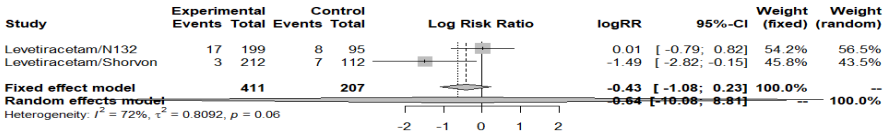
107 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_diarrhea



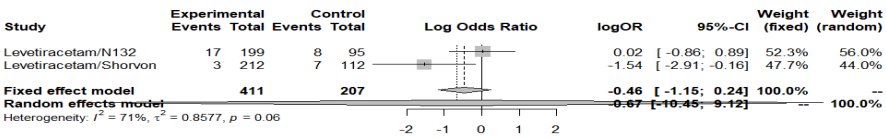
108 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_diarrhea



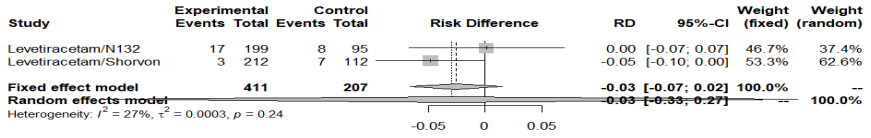
109 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_flu_syndrome



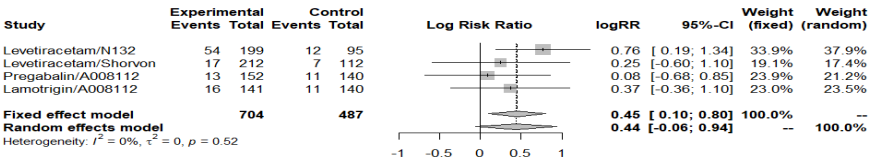
110 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_flu_syndrome



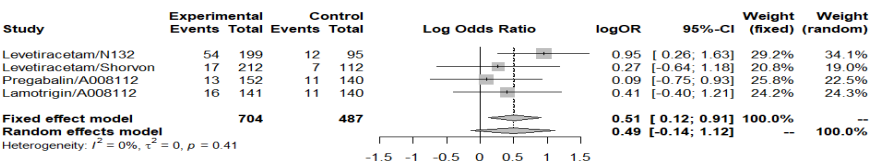
111 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_flu_syndrome



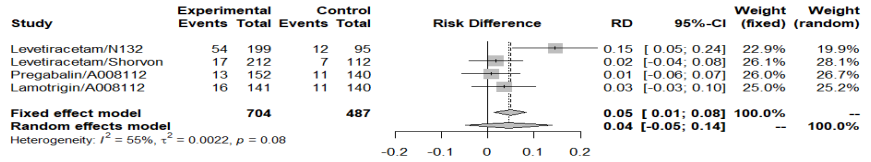
112 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_infection



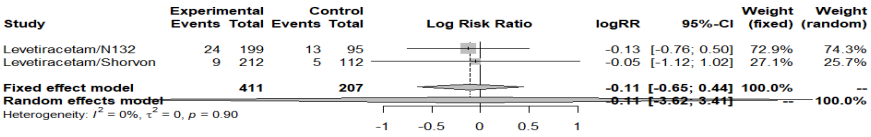
113 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_infection



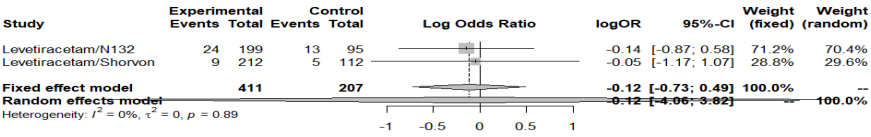
114 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_infection



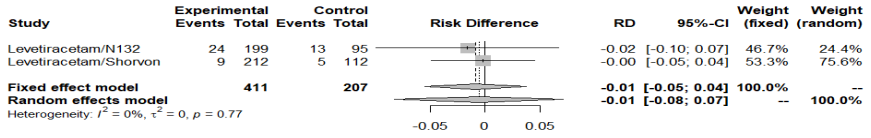
115 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_pain



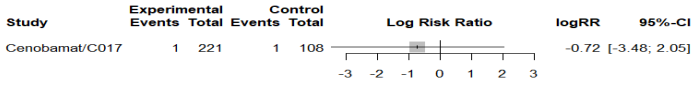
116 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_pain



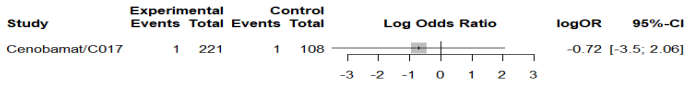
117 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_pain



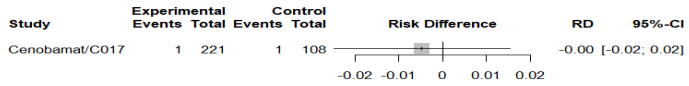
118 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_rhinitis



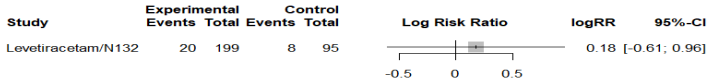
119 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_rhinitis



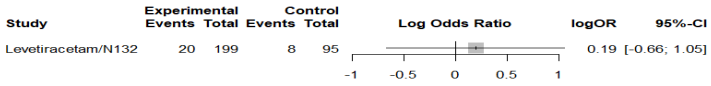
120 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_rhinitis



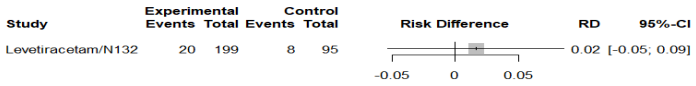
121 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_rhinitis



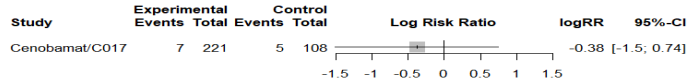
122 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_rhinitis



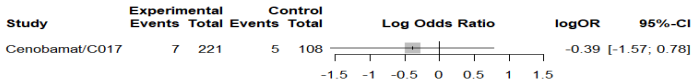
123 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_rhinitis



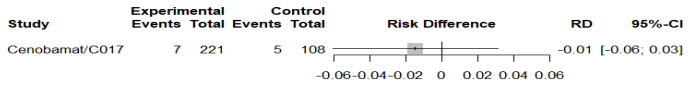
124 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_nasopharyngitis



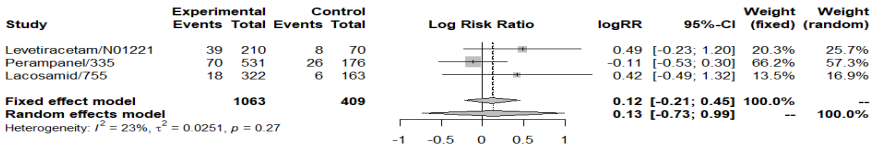
125 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_nasopharyngitis



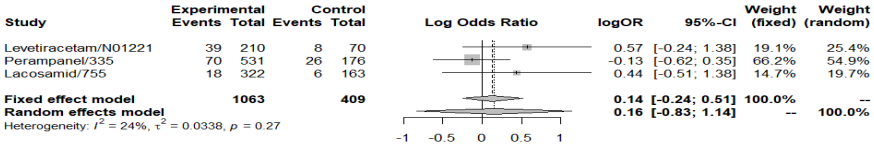
126 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_nasopharyngitis



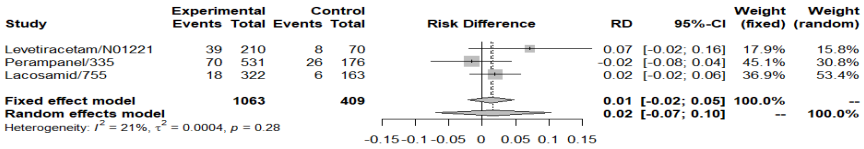
127 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_nasopharyngitis



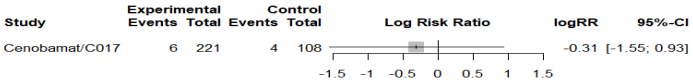
128 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_nasopharyngitis



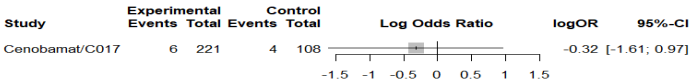
129 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_nasopharyngitis



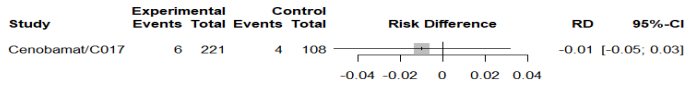
130 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_contusion



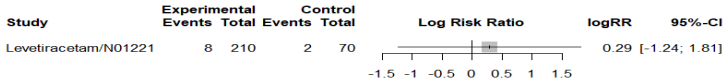
131 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_contusion



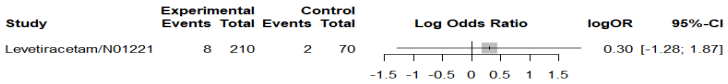
132 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_contusion



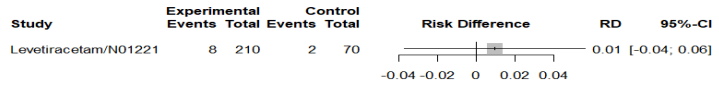
133 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_contusion



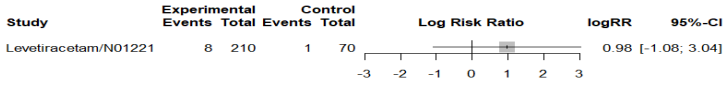
134 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_contusion



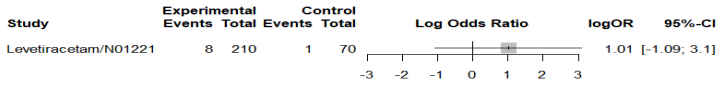
135 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_contusion



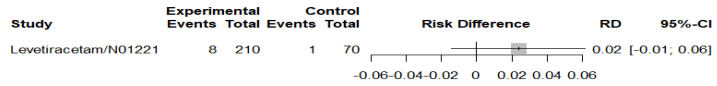
136 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_neutrophil_count_decreased



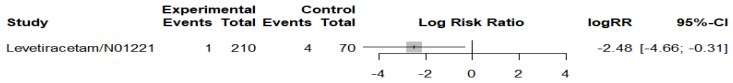
137 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_neutrophil_count_decreased



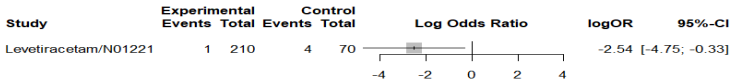
138 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_neutrophil_count_decreased



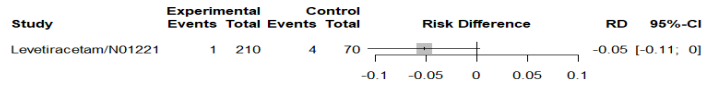
139 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_white_blood_cell_count_decreased



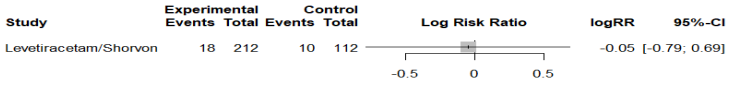
140 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_white_blood_cell_count_decreased



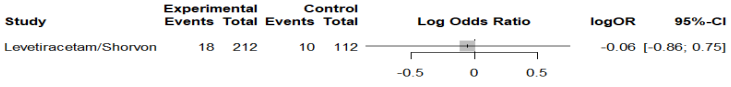
141 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_white_blood_cell_count_decreased



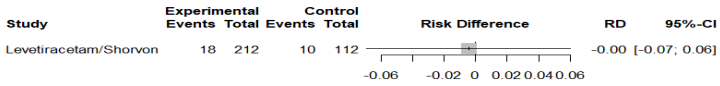
142 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_convulsion



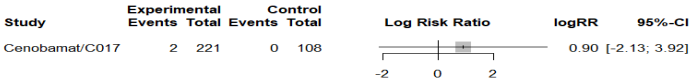
143 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_convulsion



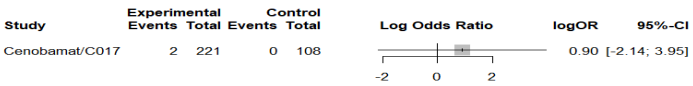
144 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_convulsion



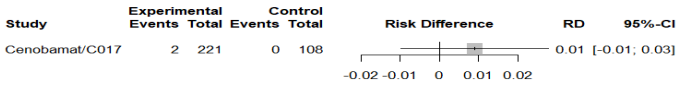
145 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_pharyngitis



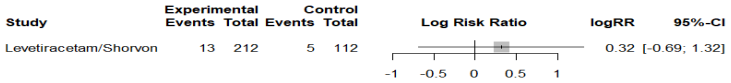
146 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_pharyngitis



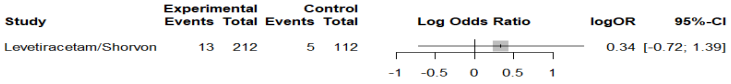
147 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_pharyngitis



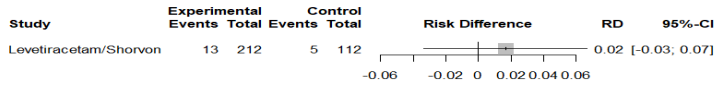
148 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_pharyngitis



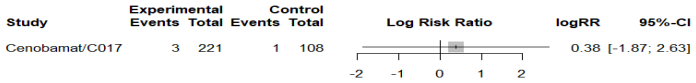
149 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_pharyngitis



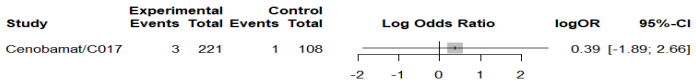
150 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_pharyngitis



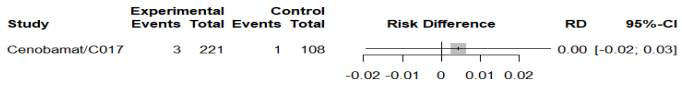
151 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_urinay_tract_infection



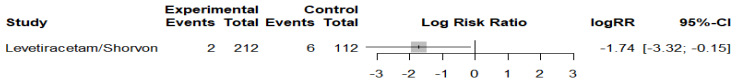
152 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_urinay_tract_infection



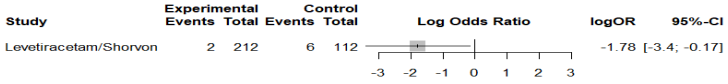
153 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_urinay_tract_infection



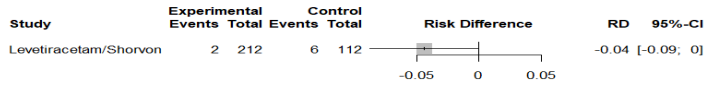
154 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_urinay_tract_infection



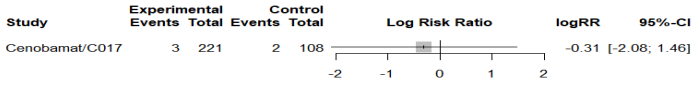
155 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_urinay_tract_infection



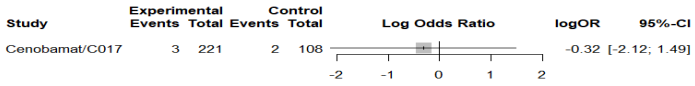
156 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_urinay_tract_infection



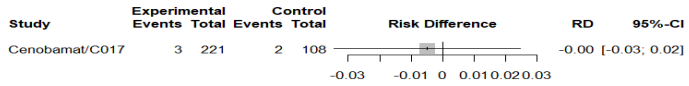
157 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_depression



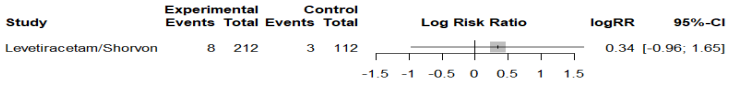
158 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_depression



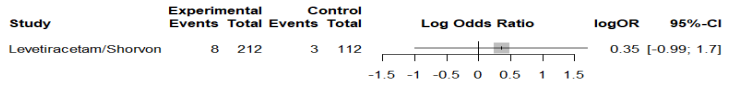
159 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_depression



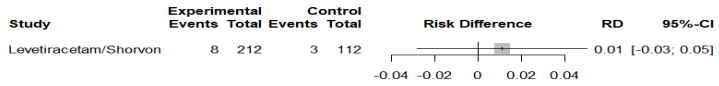
160 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_depression



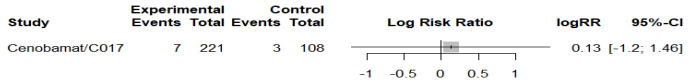
161 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_depression



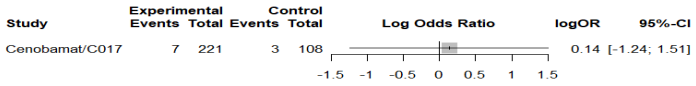
162 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_depression



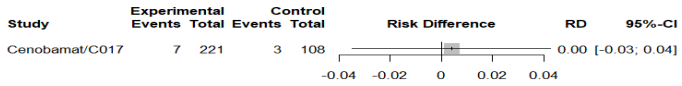
163 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_back_pain



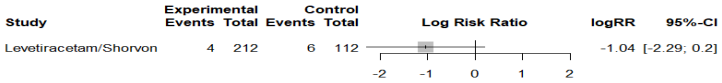
164 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_back_pain



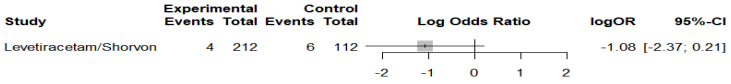
165 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_back_pain



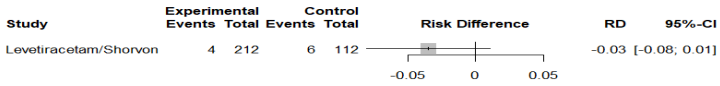
166 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_back_pain



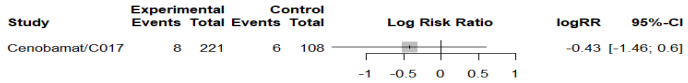
167 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_back_pain



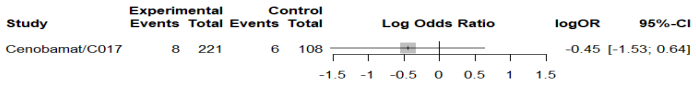
168 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_back_pain



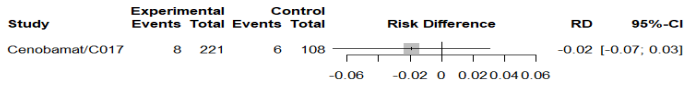
169 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_fall



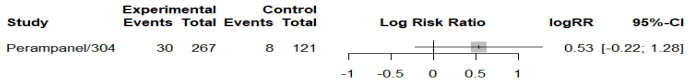
170 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_fall



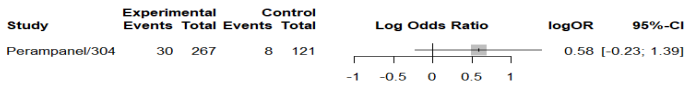
171 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_fall



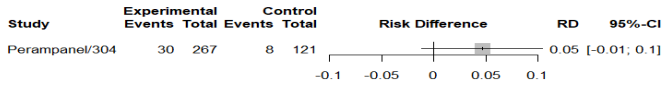
172 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_fall



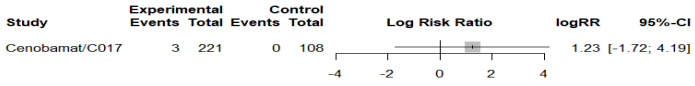
173 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_fall



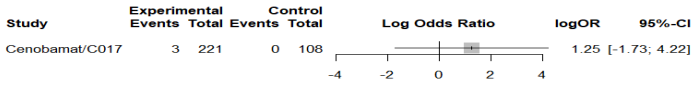
174 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_fall



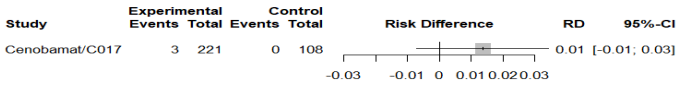
175 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_irritability



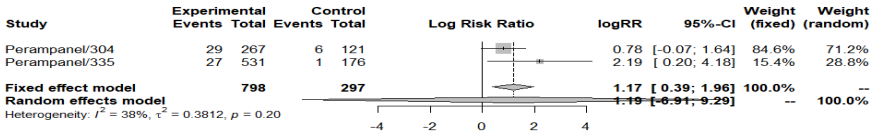
176 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_irritability



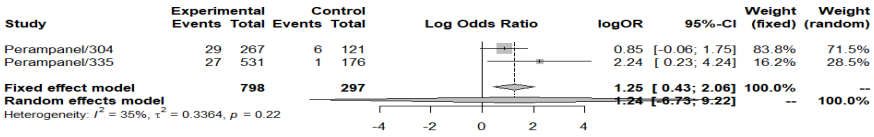
177 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_irritability



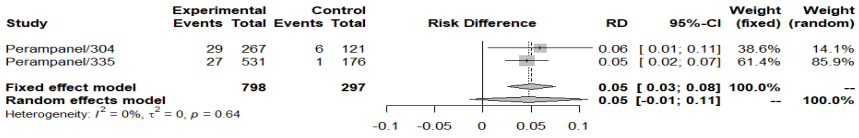
178 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_irritability



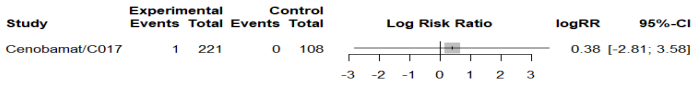
179 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_irritability



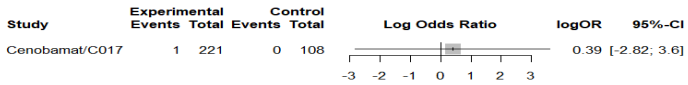
180 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_irritability



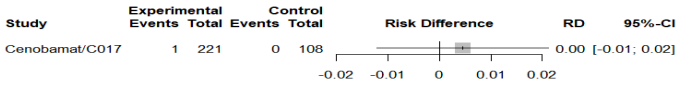
181 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaiour



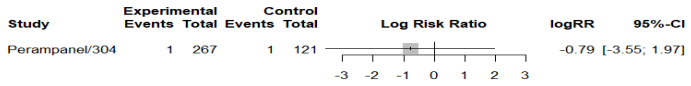
182 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



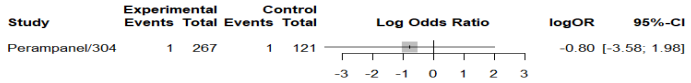
183 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



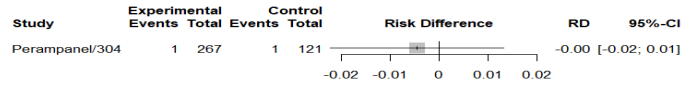
184 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



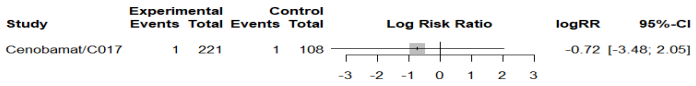
185 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



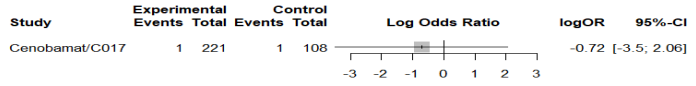
186 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



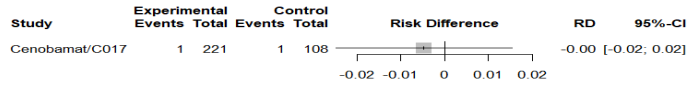
187 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_aggression



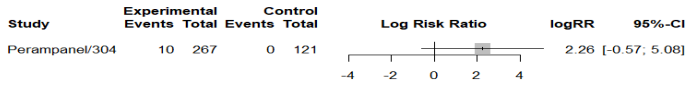
188 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_aggression



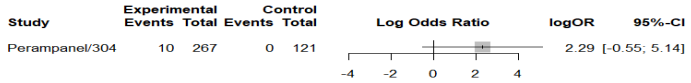
189 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_aggression



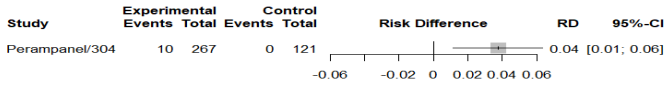
190 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_aggression



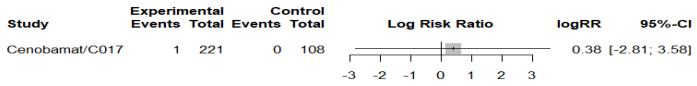
191 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_aggression



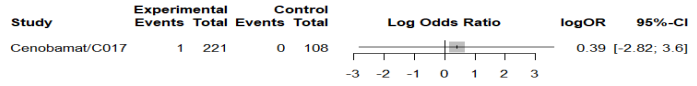
192 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_aggression



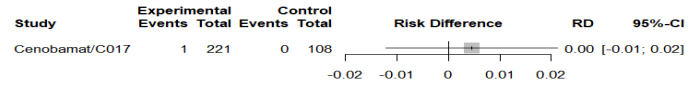
193 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



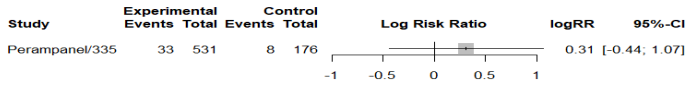
194 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



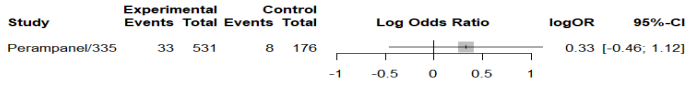
195 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



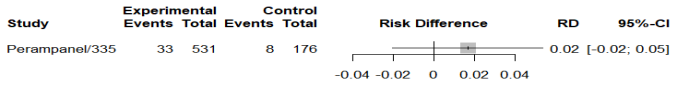
196 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



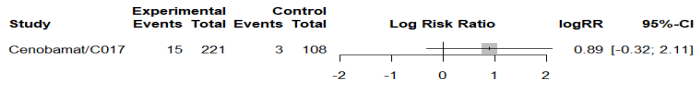
197 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



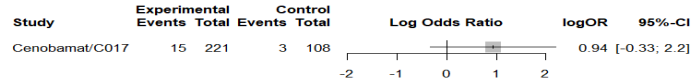
198 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



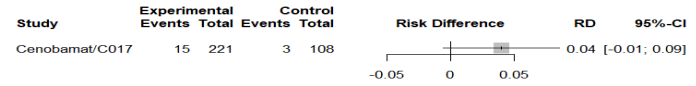
199 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_gait_disturbance



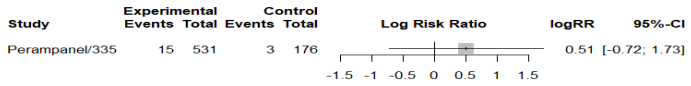
200 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_gait_disturbance



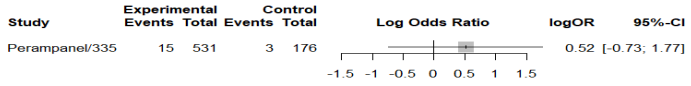
201 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_gait_disturbance



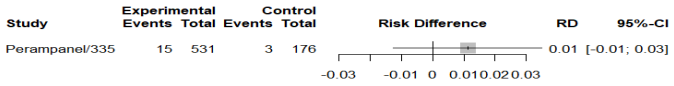
202 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_gait_disturbance



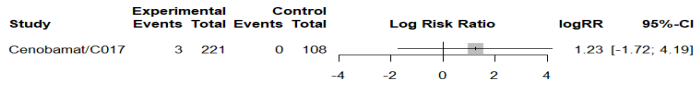
203 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_gait_disturbance



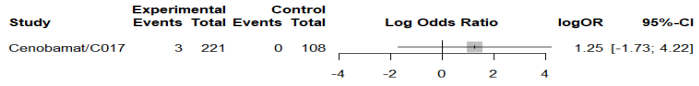
204 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_gait_disturbance



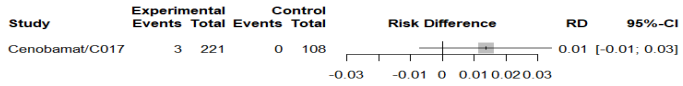
205 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_rash



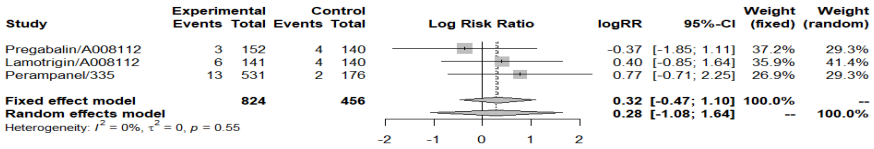
206 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_rash



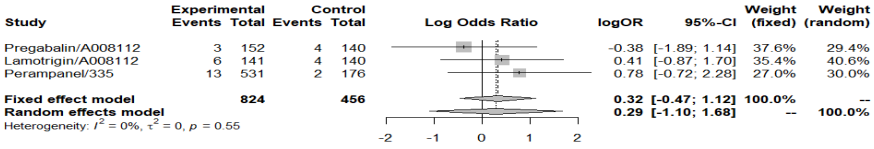
207 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_rash



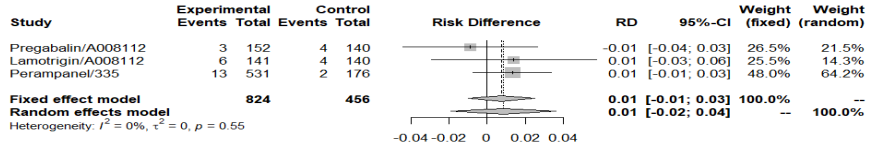
208 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_rash



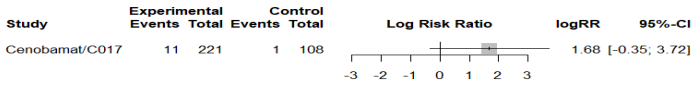
209 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_rash



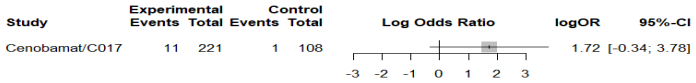
210 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_rash



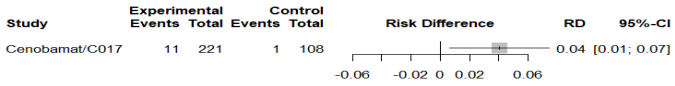
211 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_nystagmus



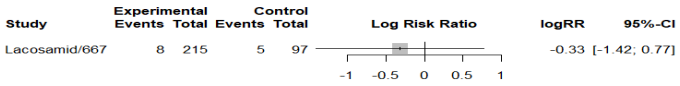
212 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_nystagmus



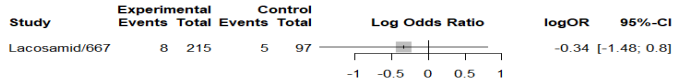
213 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_nystagmus



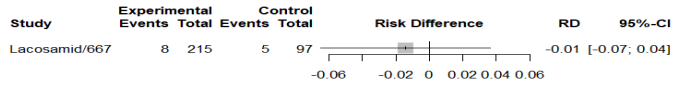
214 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_nystagmus



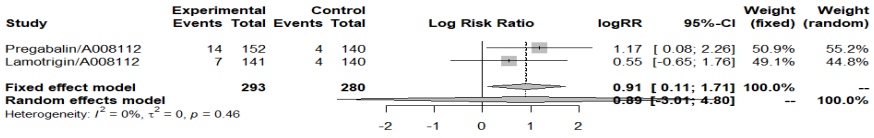
215 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_nystagmus



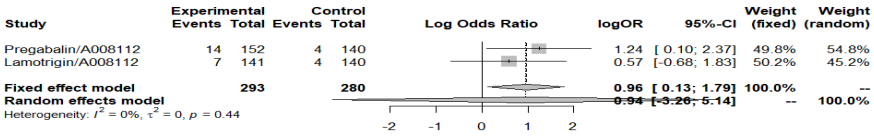
216 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_nystagmus



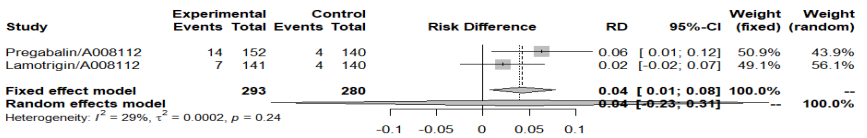
217 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_amblyopia



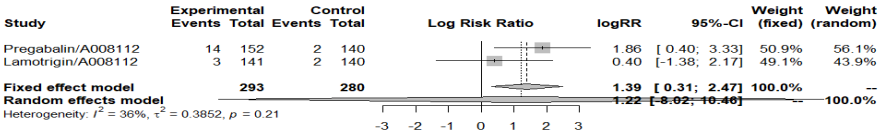
218 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_amblyopia



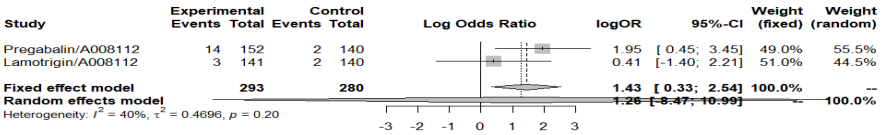
219 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_amblyopia



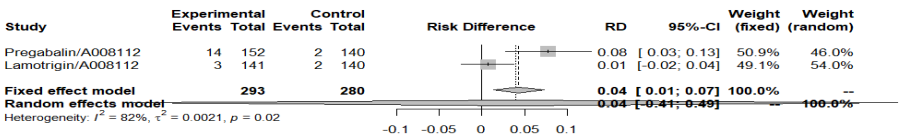
220 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_weight_gain



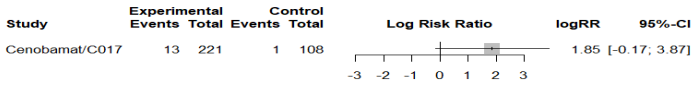
221 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_weight_gain



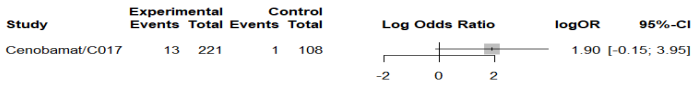
222 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_weight_gain



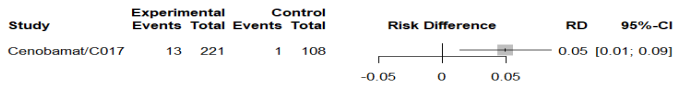
223 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_constipation



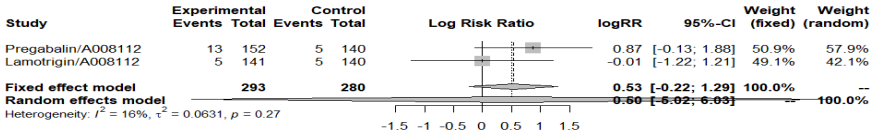
224 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_constipation



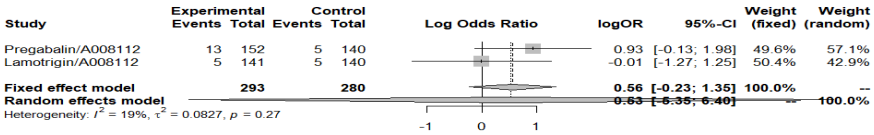
225 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_constipation



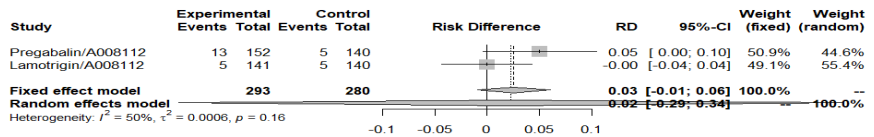
226 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_constipation



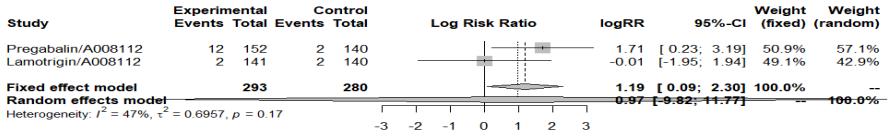
227 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_constipation



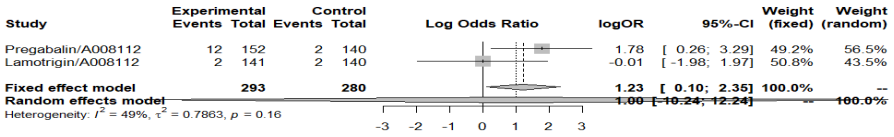
228 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_constipation



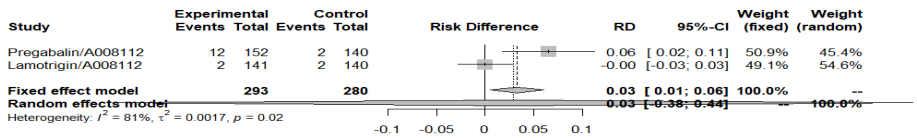
229 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_abnormal_thinking



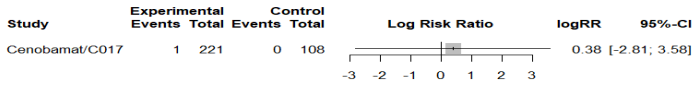
230 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_abnormal_thinking



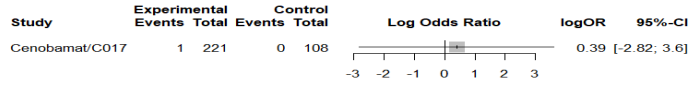
231 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_abnormal_thinking



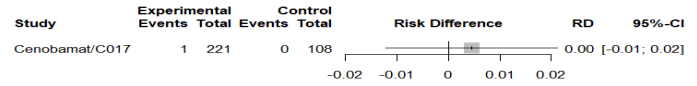
232 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_tremor



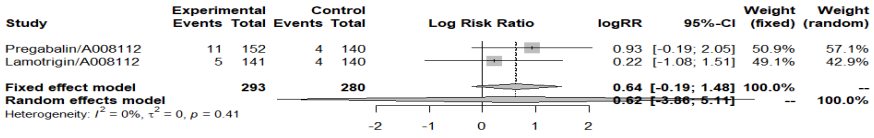
233 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_tremor



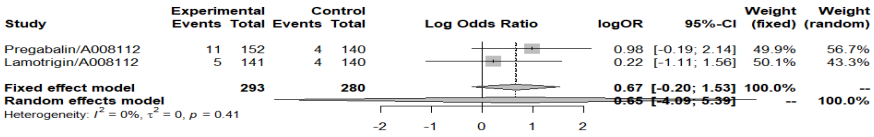
234 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_tremor



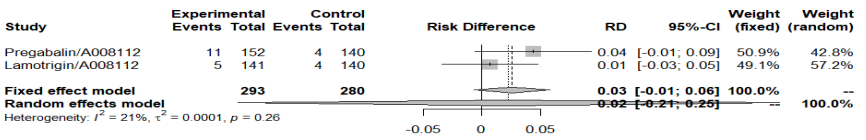
235 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_tremor



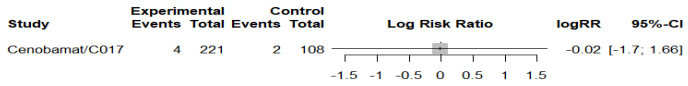
236 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_tremor



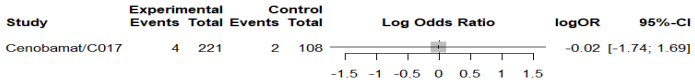
237 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_tremor



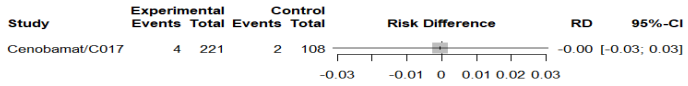
238 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_insomnia



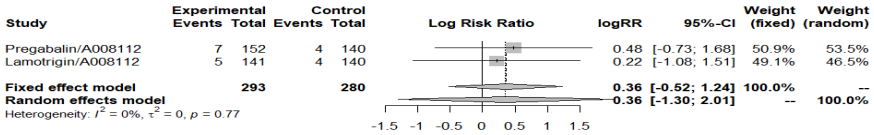
239 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_insomnia



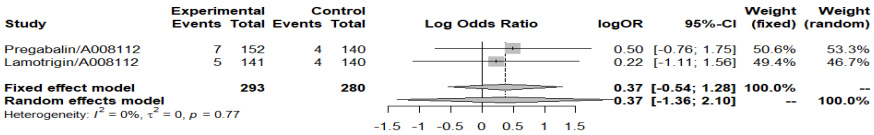
240 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_insomnia



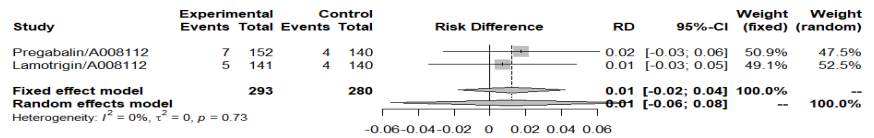
241 pool1_RR_AEDs_TEAE_PT_insomnia



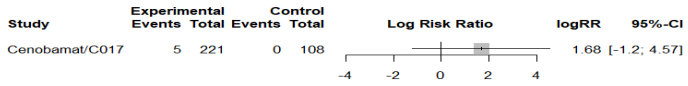
242 pool1_OR_AEDs_TEAE_PT_insomnia



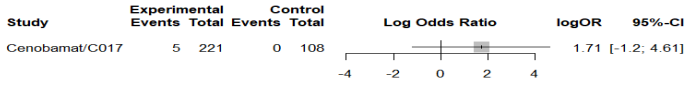
243 pool1_RD_AEDs_TEAE_PT_insomnia



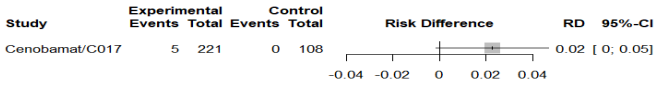
244 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_ALT_increase



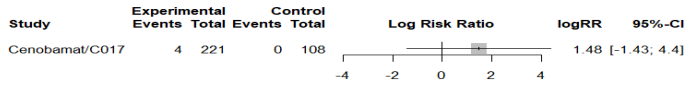
245 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_ALT_increase



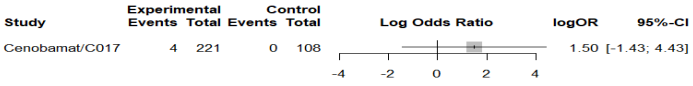
246 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_ALT_increase



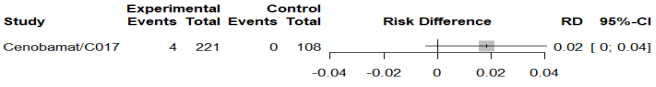
247 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_AST_increase



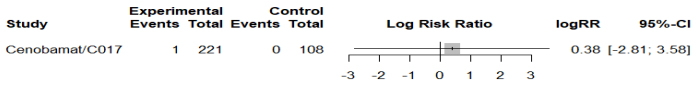
248 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_AST_increase



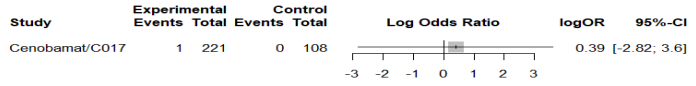
249 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_AST_increase



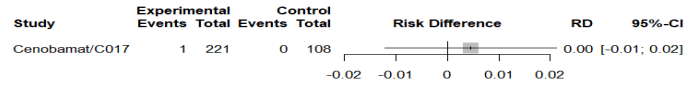
250 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_agitation



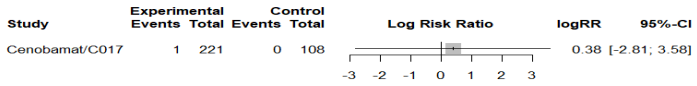
251 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_agitation



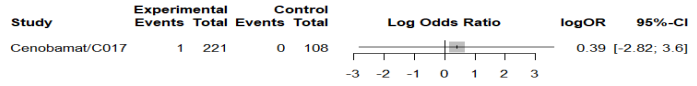
252 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_agitation



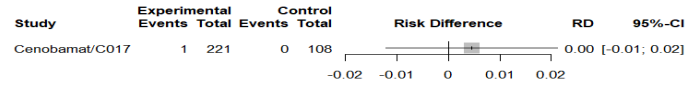
253 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_viral_infection



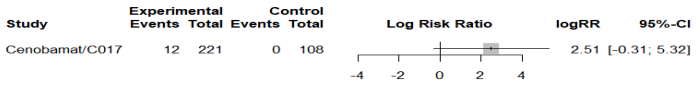
254 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_viral_infection



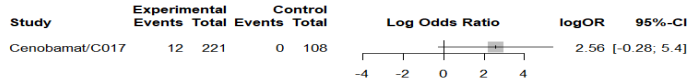
255 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_viral_infection



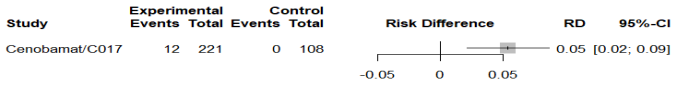
256 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_balance_disorder



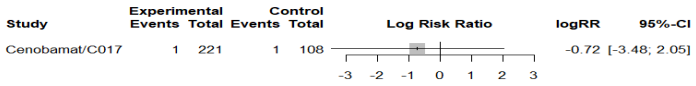
257 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_balance_disorder



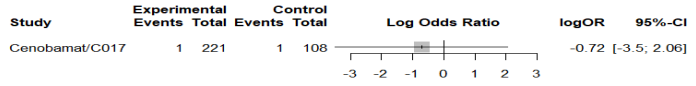
258 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_balance_disorder



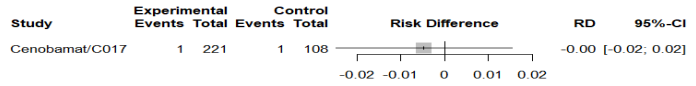
259 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_PT_parasthesia



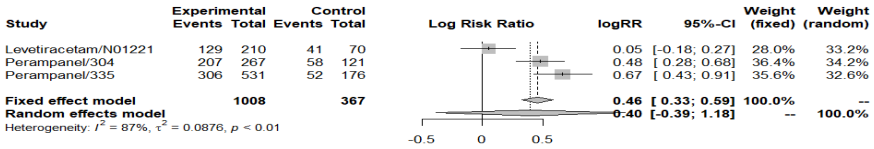
260 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_PT_parasthesia



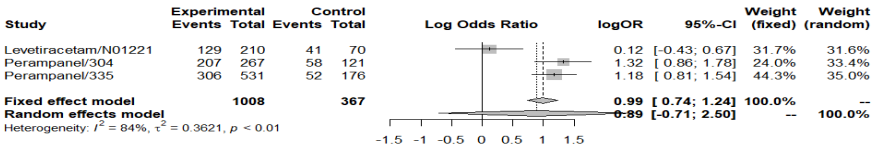
261 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_PT_parasthesia



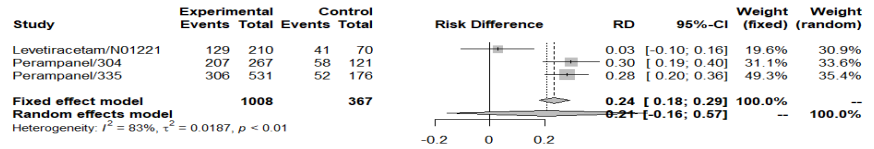
262 pool1_RR_AEDs_TEAE_related



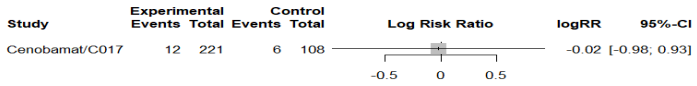
263 pool1_OR_AEDs_TEAE_related



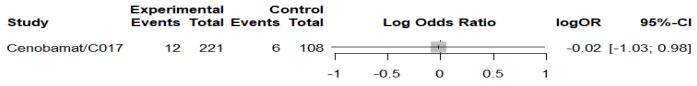
264 pool1_RD_AEDs_TEAE_related



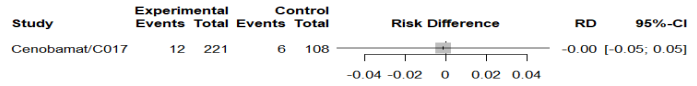
265 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_SAE



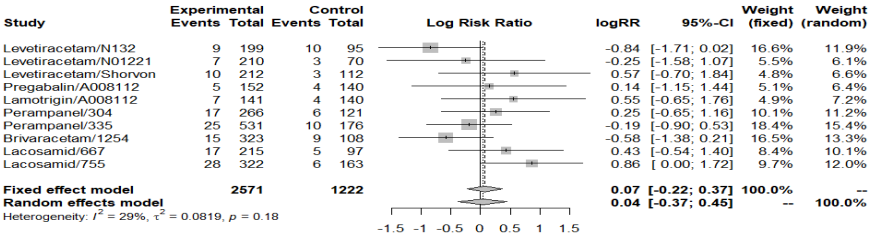
266 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_SAE



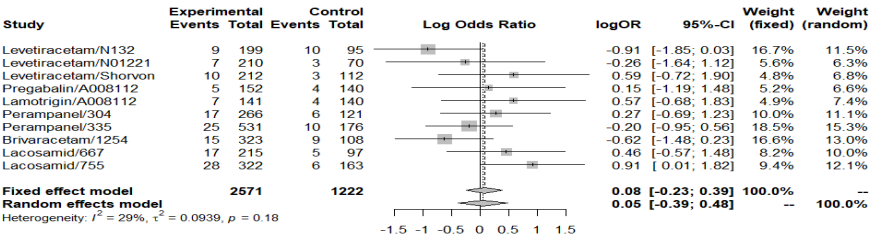
267 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_SAE



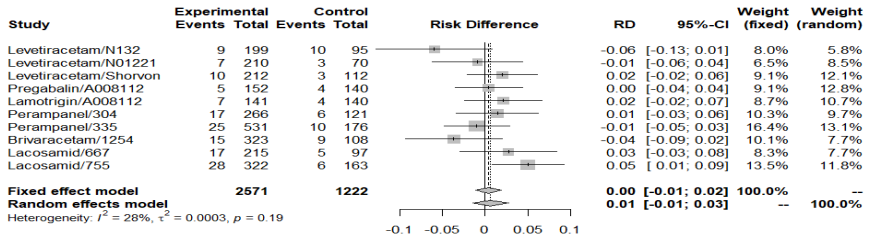
268 pool1_RR_AEDs_TEAE_SAE



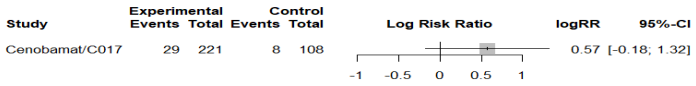
269 pool1_OR_AEDs_TEAE_SAE



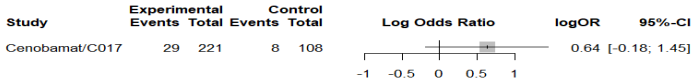
270 pool1_RD_AEDs_TEAE_SAE



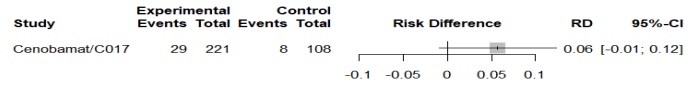
271 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_severe_AE



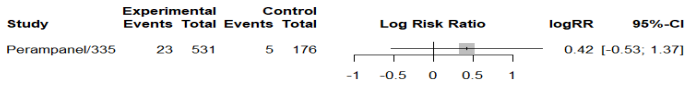
272 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_severe_AE



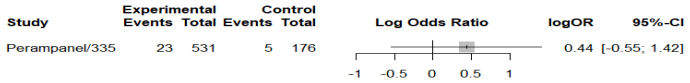
273 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_severe_AE



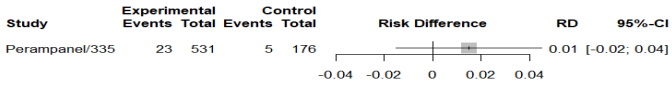
274 pool1_RR_AEDs_TEAE_severe_AE



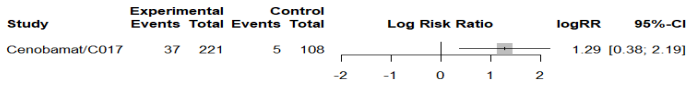
275 pool1_OR_AEDs_TEAE_severe_AE



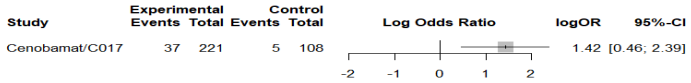
276 pool1_RD_AEDs_TEAE_severe_AE



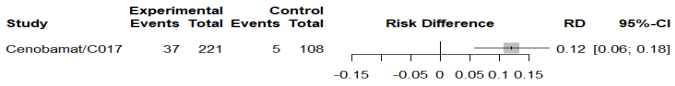
277 pool1_RR_Cenobamat_TEAE_withdrawl



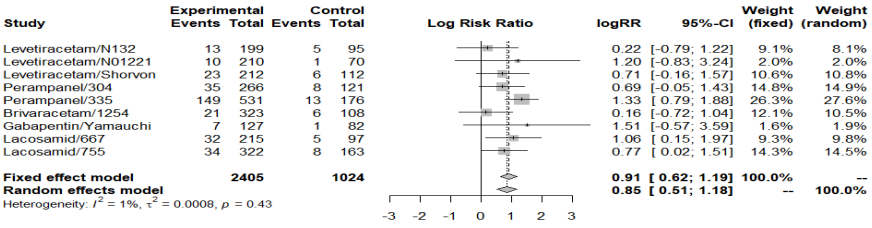
278 pool1_OR_Cenobamat_TEAE_withdrawl



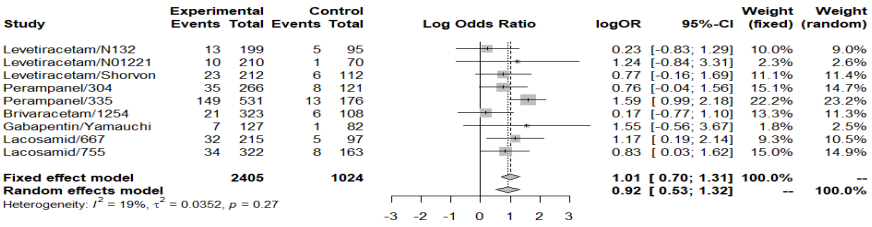
279 pool1_RD_Cenobamat_TEAE_withdrawl



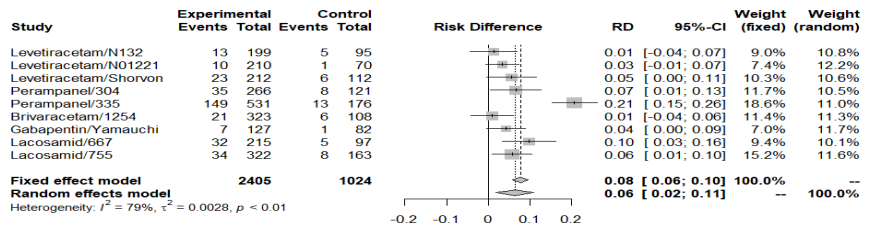
280 pool1_RR_AEDs_TEAE_withdrawl



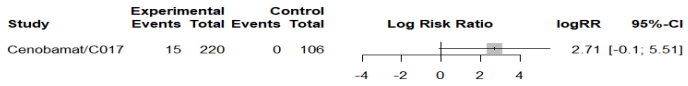
281 pool1_OR_AEDs_TEAE_withdrawl



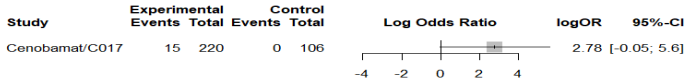
282 pool1_RD_AEDs_TEAE_withdrawl



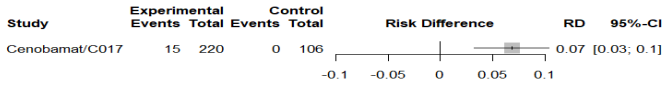
283 pool2_RR_Cenobamat_100_perc_reduct



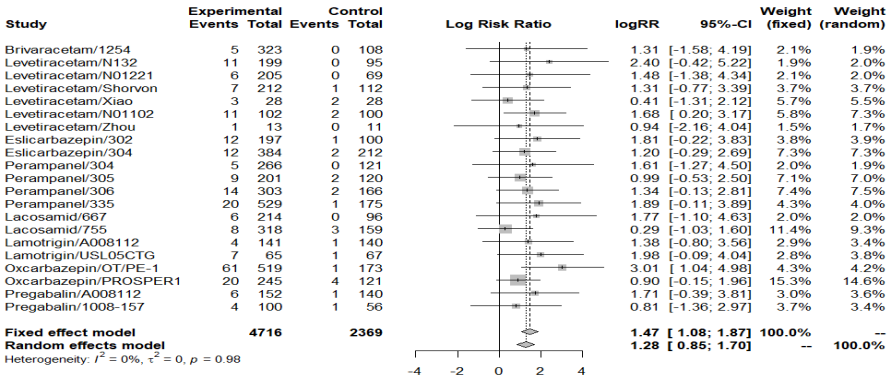
284 pool2_OR_Cenobamat_100_perc_reduct



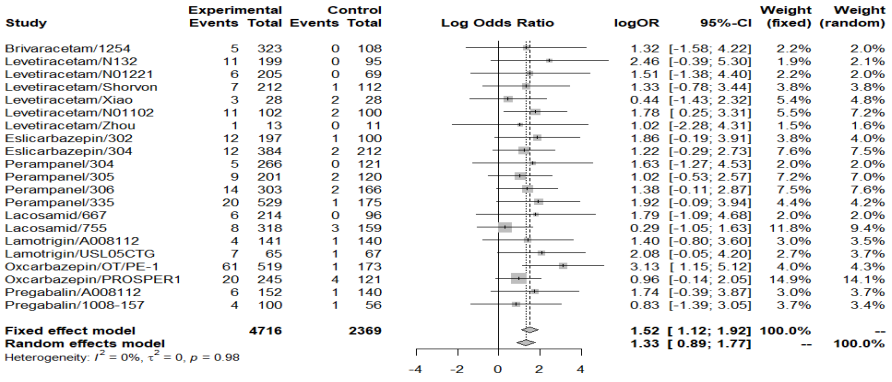
285 pool2_RD_Cenobamat_100_perc_reduct



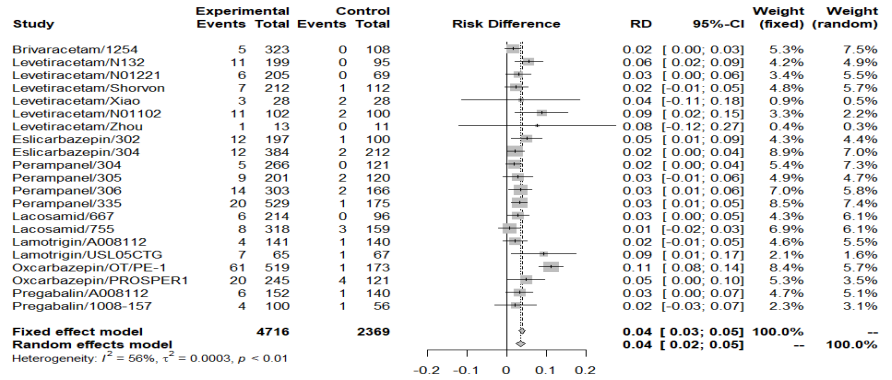
286 pool2_RR_AEDs_100_perc_reduct



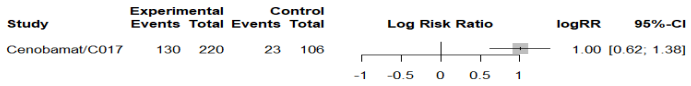
287 pool2_OR_AEDs_100_perc_reduct



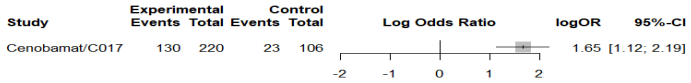
288 pool2_RD_AEDs_100_perc_reduct



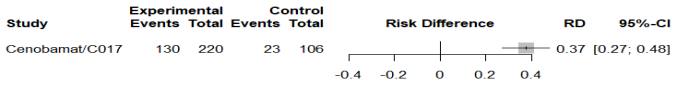
289 pool2_RR_Cenobamat_50_perc_reduct



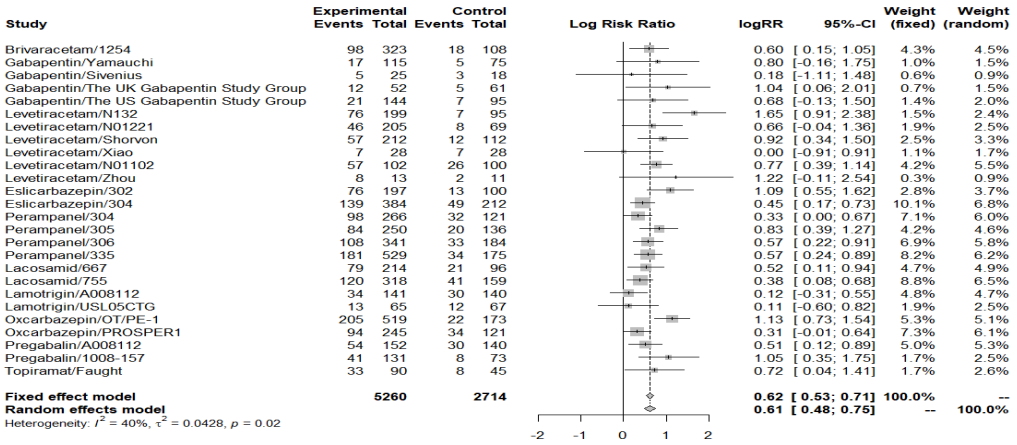
290 pool2_OR_Cenobamat_50_perc_reduct



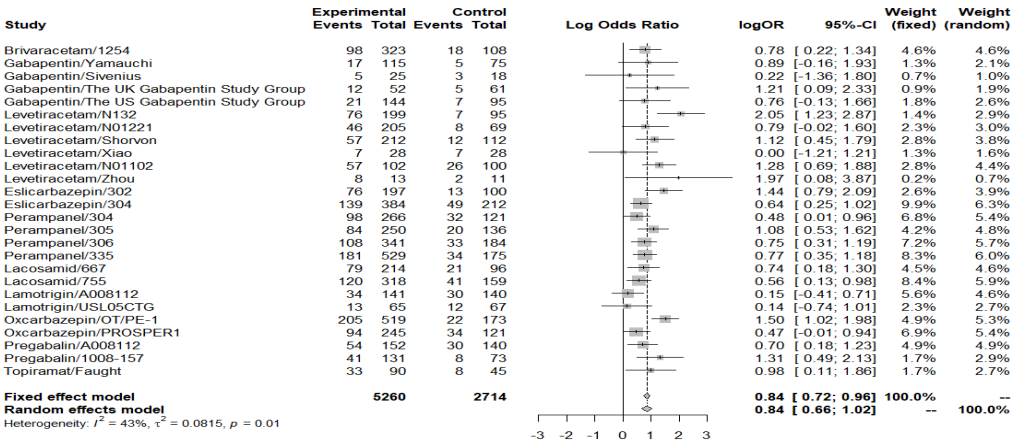
291 pool2_RD_Cenobamat_50_perc_reduct



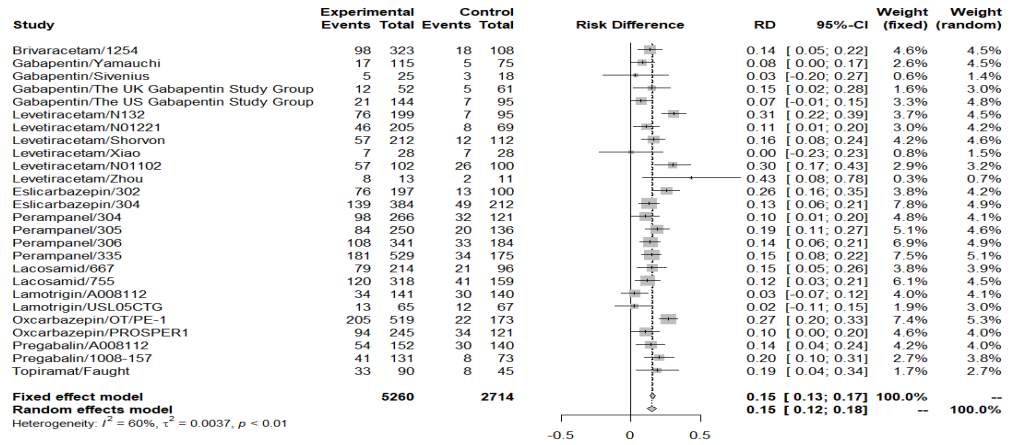
292 pool2_RR_AEDs_50_perc_reduct



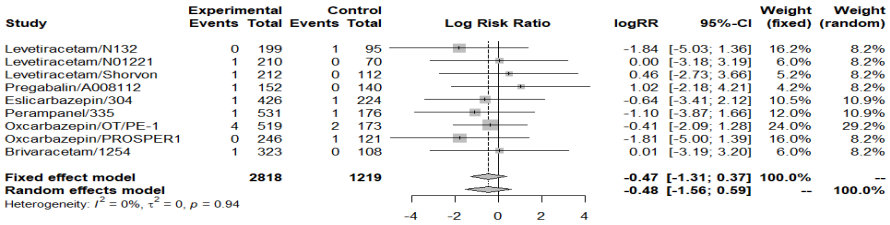
293 pool2_OR_AEDs_50_perc_reduct



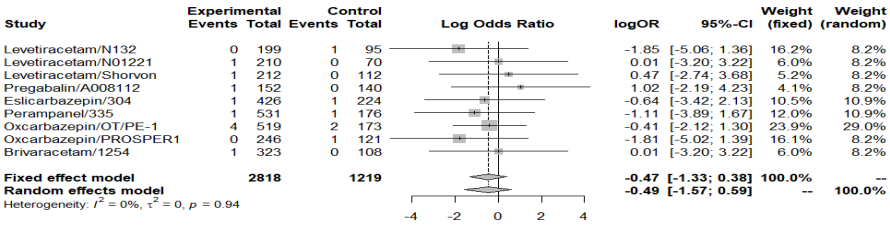
294 pool2_RD_AEDs_50_perc_reduct



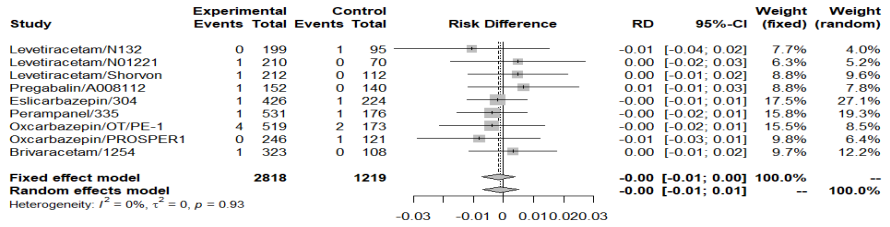
295 pool2_RR_AEDs_TEAE_death



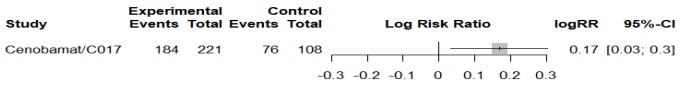
296 pool2_OR_AEDs_TEAE_death



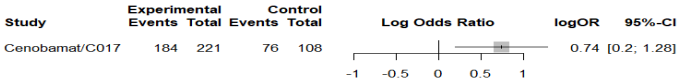
297 pool2_RD_AEDs_TEAE_death



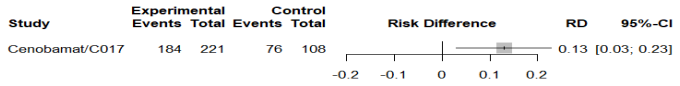
298 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_more_than_1



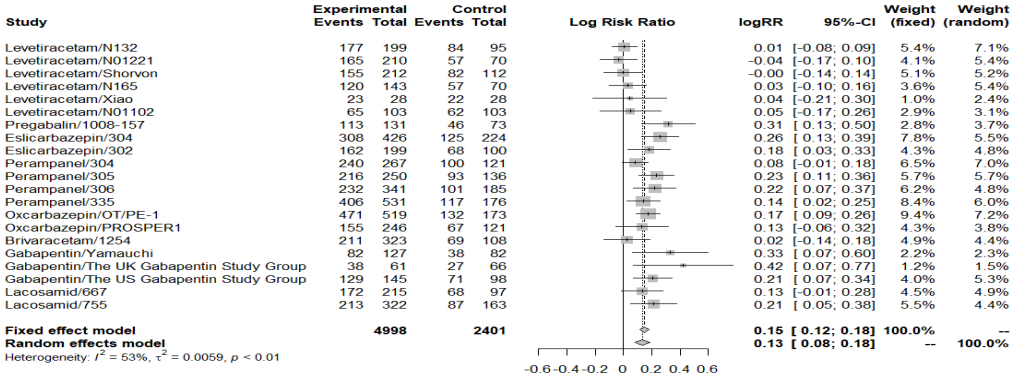
299 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_more_than_1



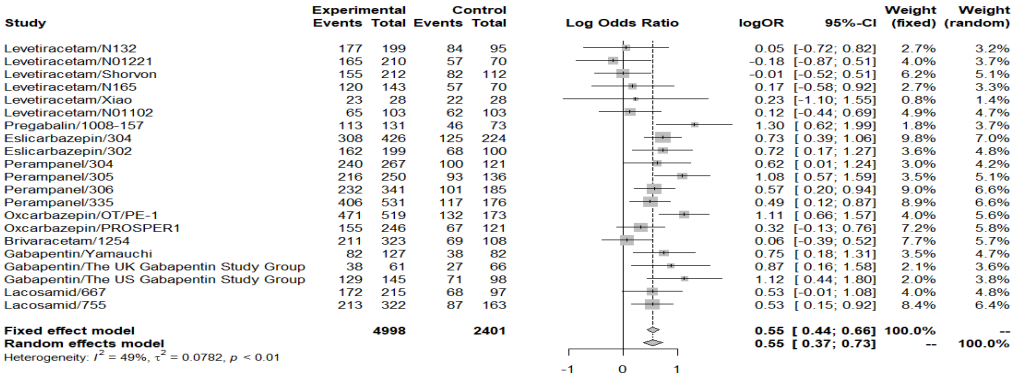
300 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_more_than_1



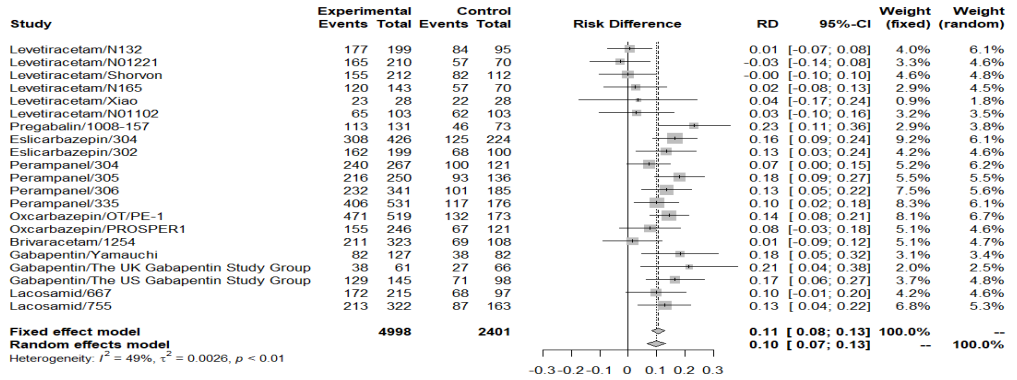
301 pool2_RR_AEDs_TEAE_more_than_1



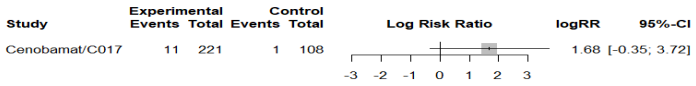
302 pool2_OR_AEDs_TEAE_more_than_1



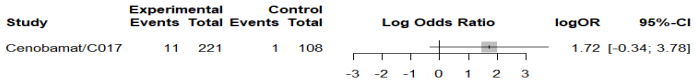
303 pool2_RD_AEDs_TEAE_more_than_1



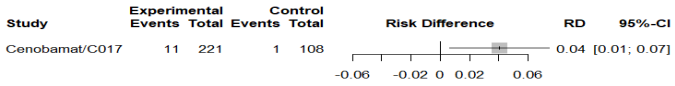
304 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_ataxia



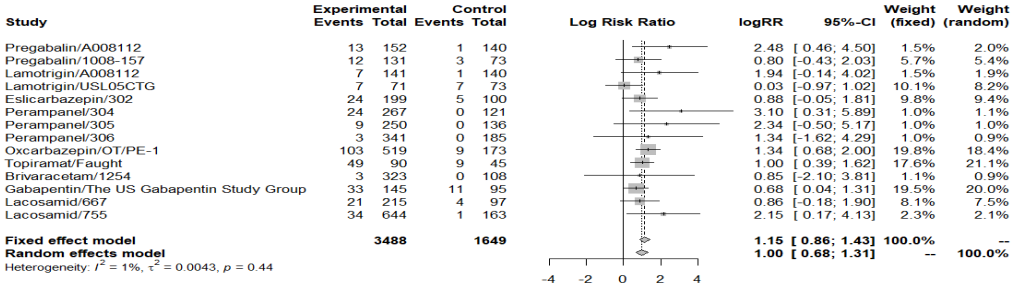
305 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_ataxia



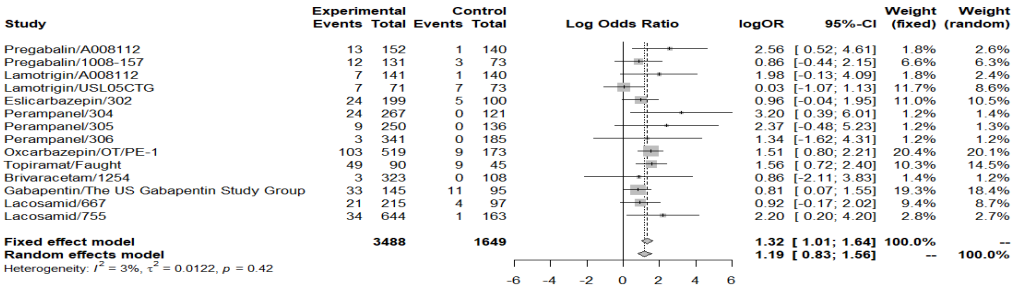
306 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_ataxia



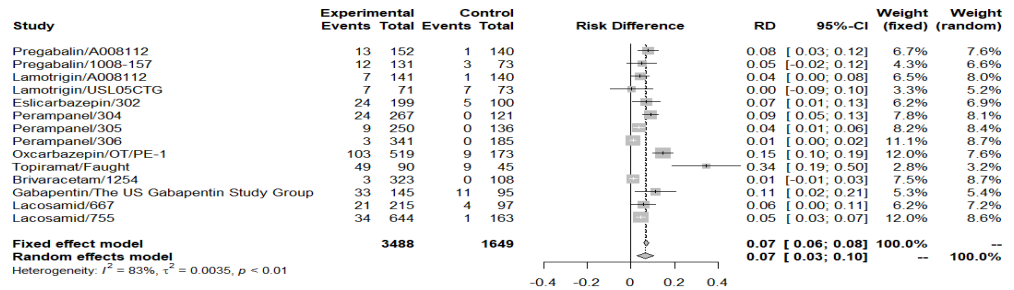
307 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_ataxia



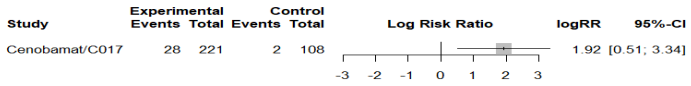
308 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_ataxia



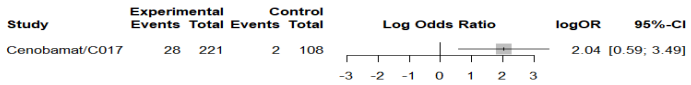
309 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_ataxia



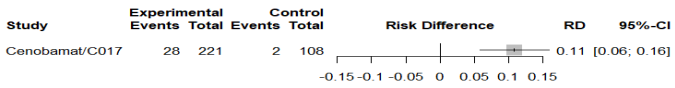
310 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_diplopia



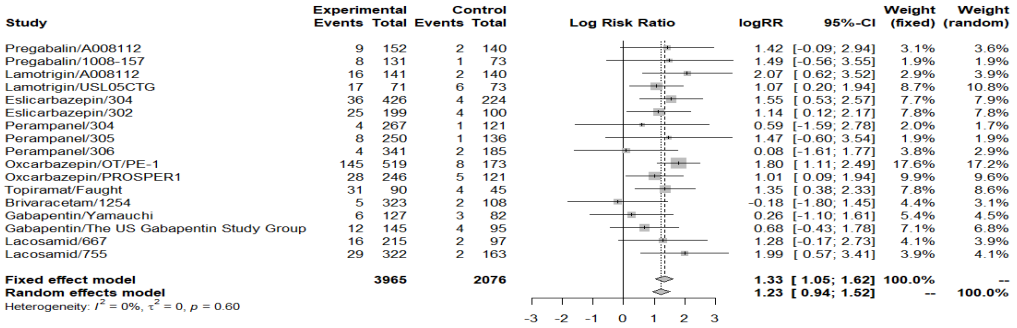
311 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_diplopia



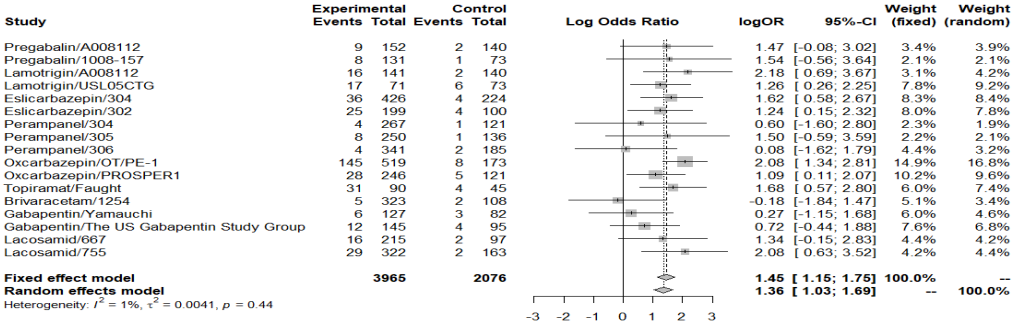
312 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_diplopia



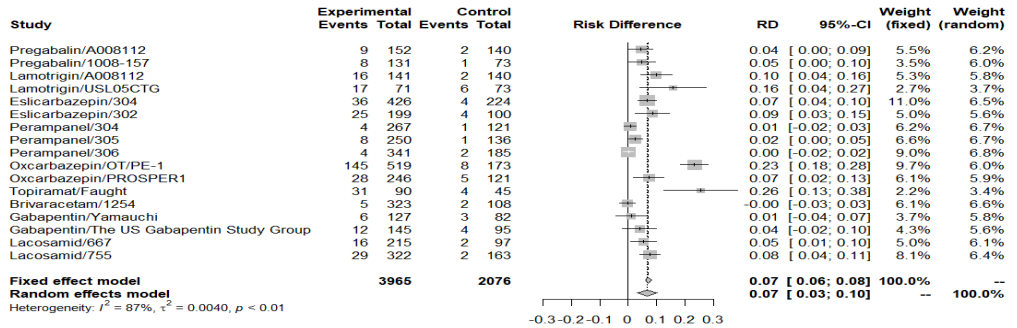
313 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_diplopia



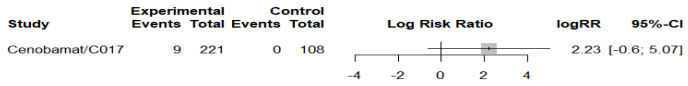
314 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_diplopia



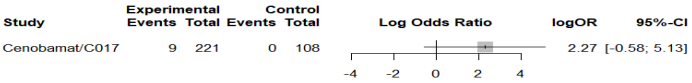
315 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_diplopia



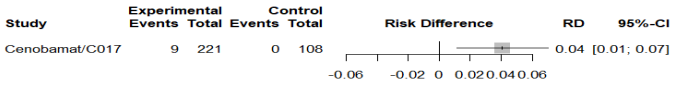
316 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_vomiting



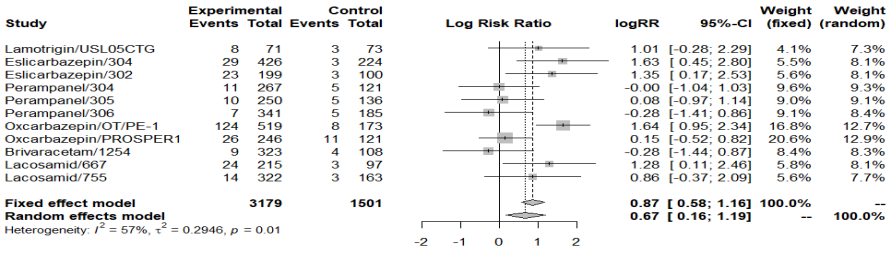
317 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_vomiting



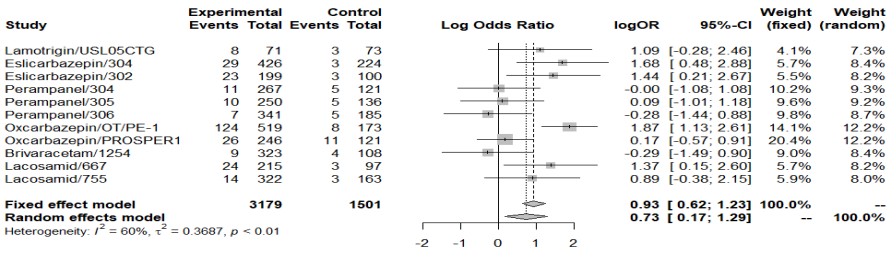
318 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_vomiting



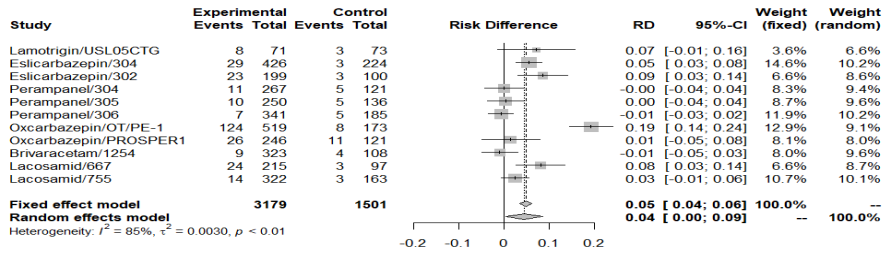
319 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_vomiting



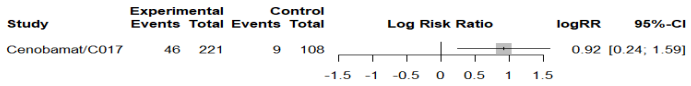
320 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_vomiting



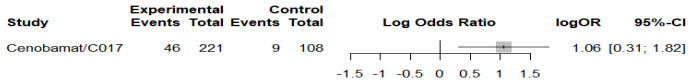
321 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_vomiting



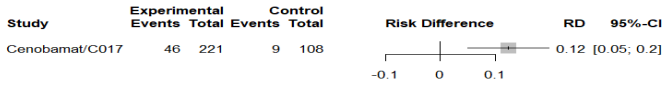
322 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_fatigue



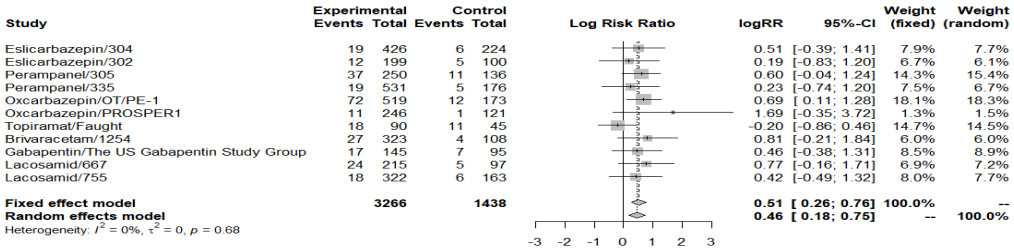
323 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_fatigue



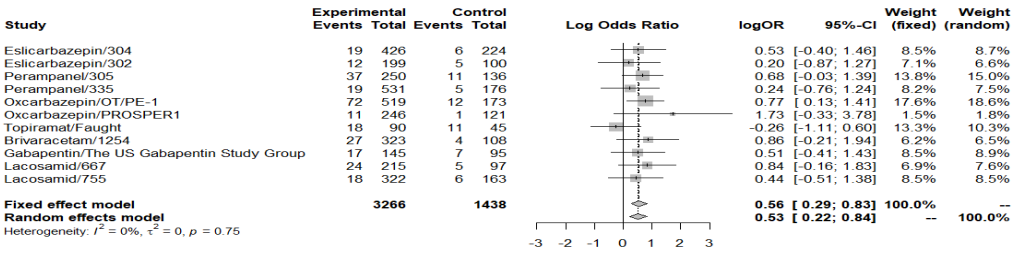
324 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_fatigue



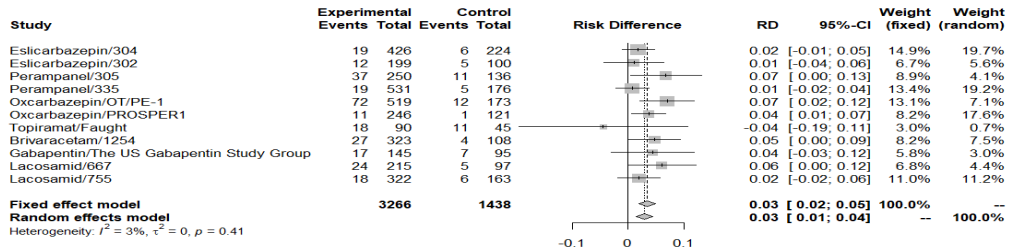
325 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_fatigue



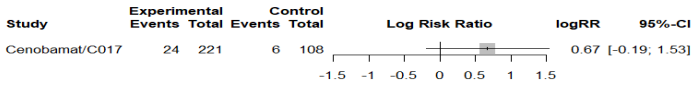
326 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_fatigue



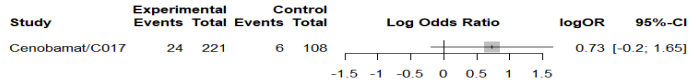
327 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_fatigue



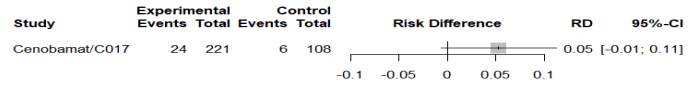
328 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_headache



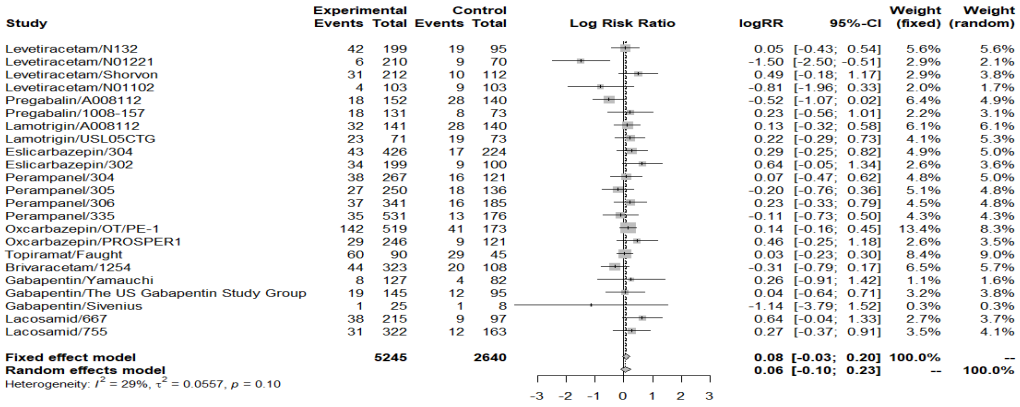
329 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_headache



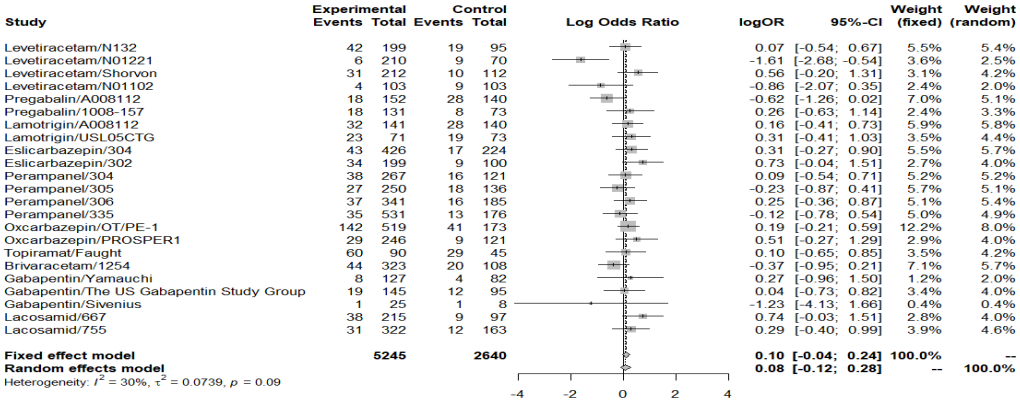
330 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_headache



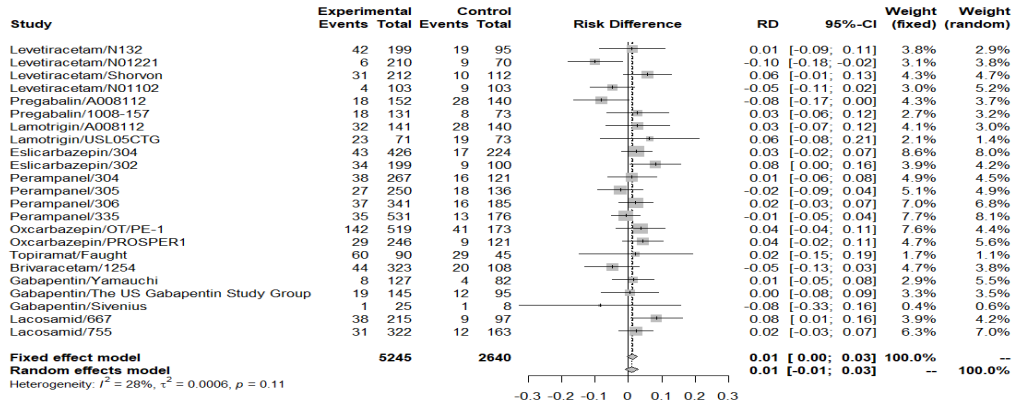
331 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_headache



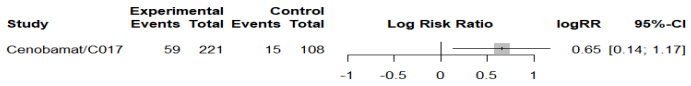
332 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_headache



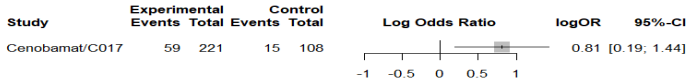
333 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_headache



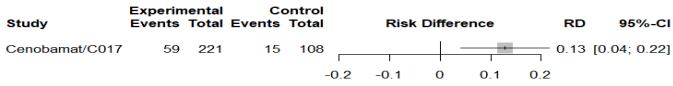
334 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_dizziness



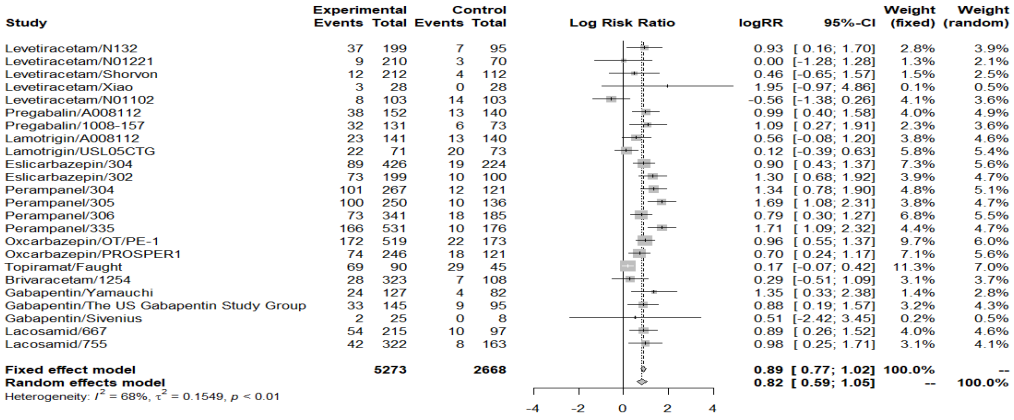
335 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_dizziness



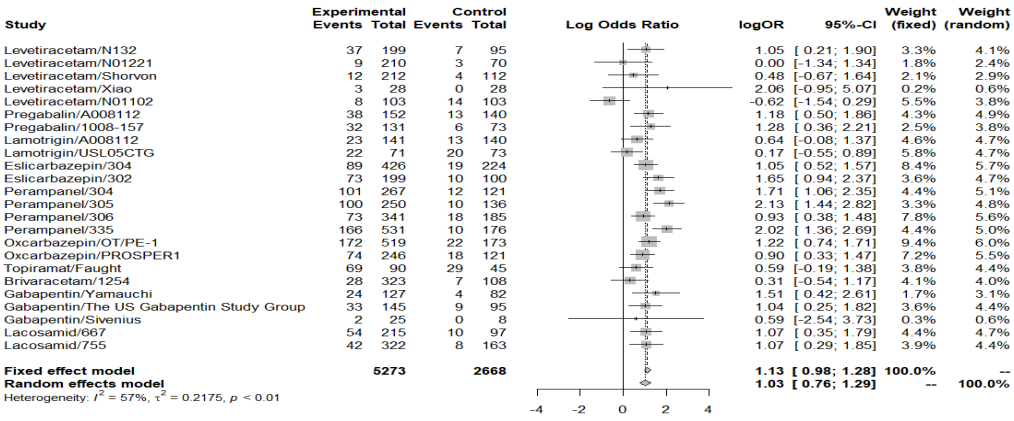
336 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_dizziness



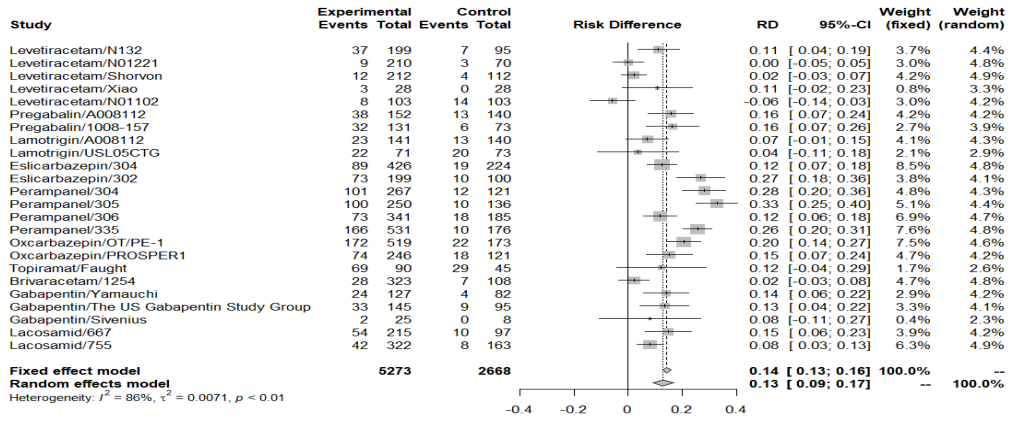
337 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_dizziness



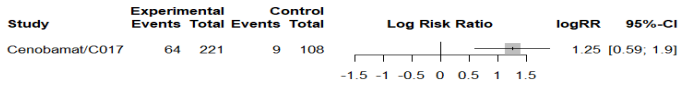
338 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_dizziness



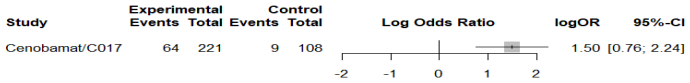
339 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_dizziness



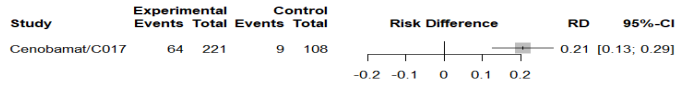
340 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_somnolence



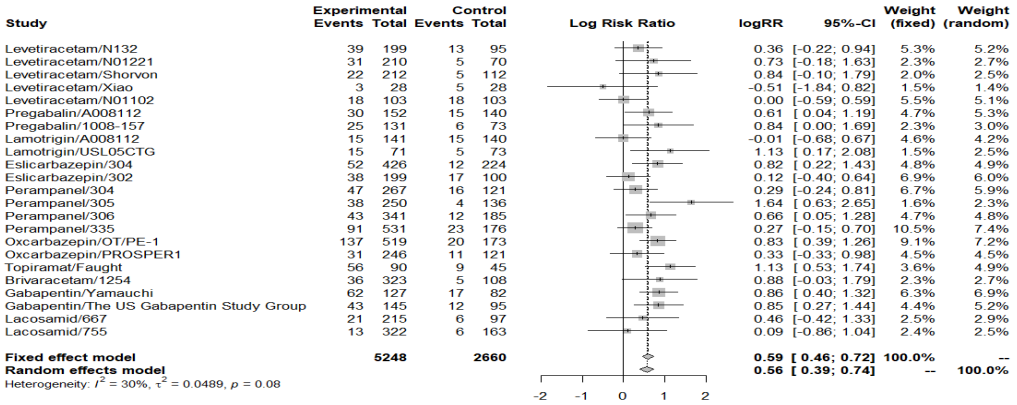
341 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_somnolence



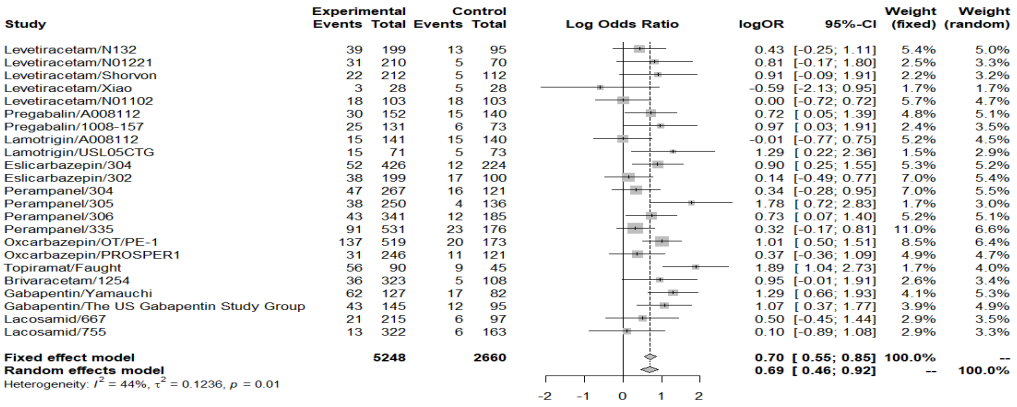
342 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_somnolence



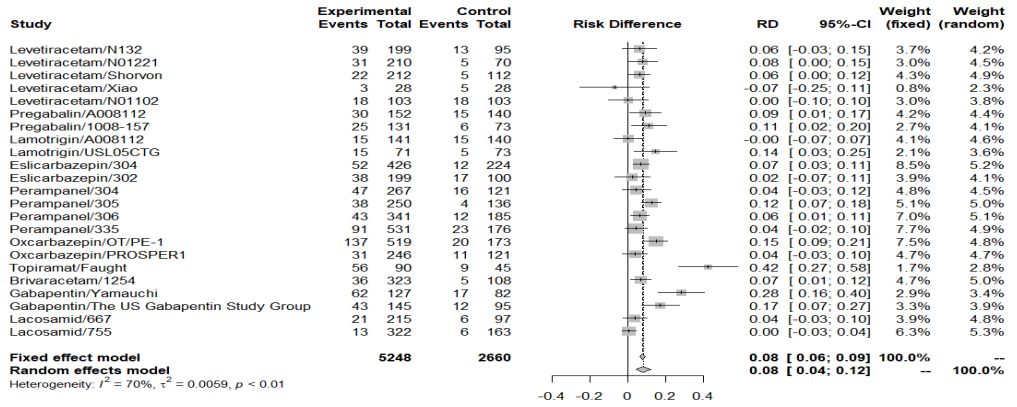
343 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_somnolence



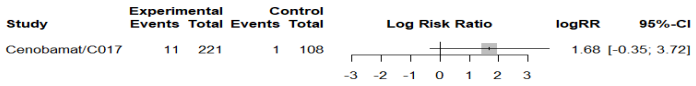
344 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_somnolence



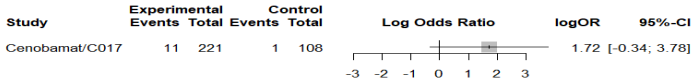
345 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_somnolence



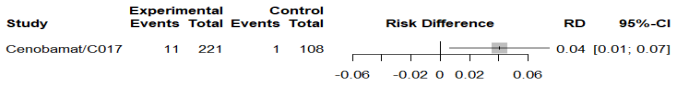
346 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_nausea



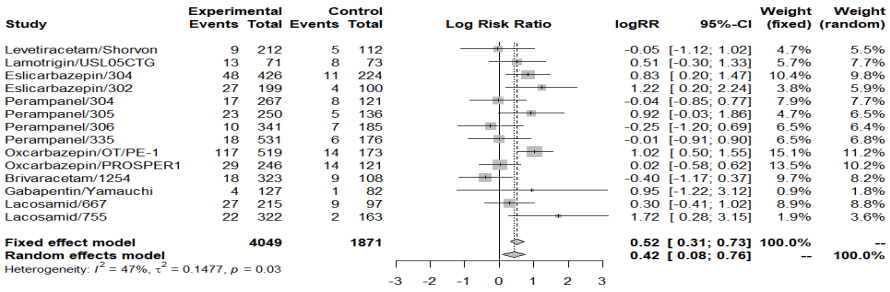
347 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_nausea



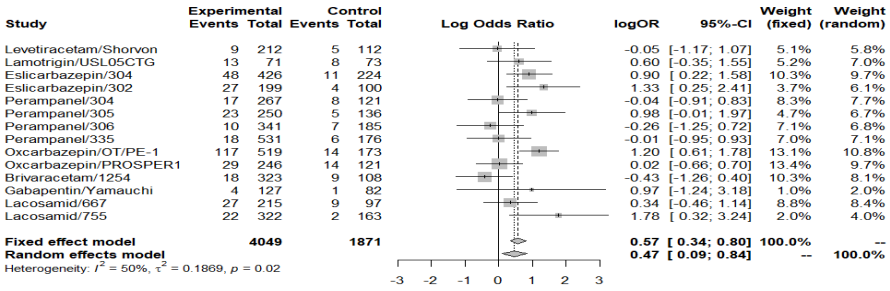
348 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_nausea



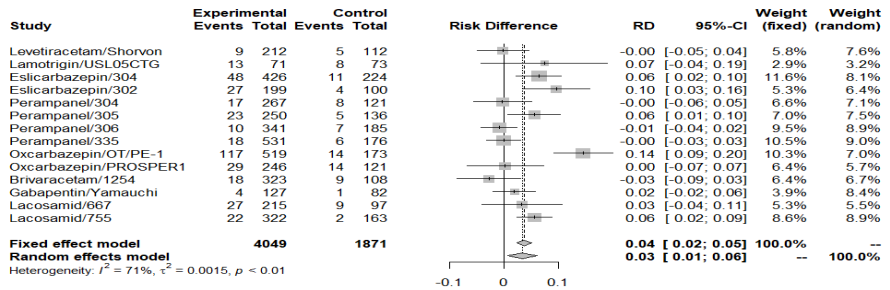
349 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_nausea



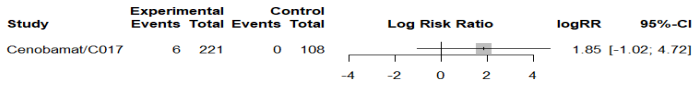
350 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_nausea



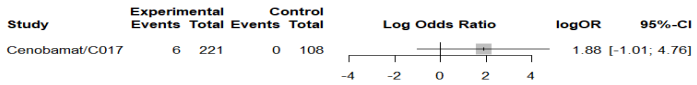
351 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_nausea



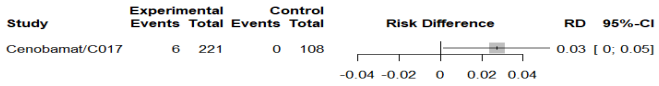
352 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_blurred_vision



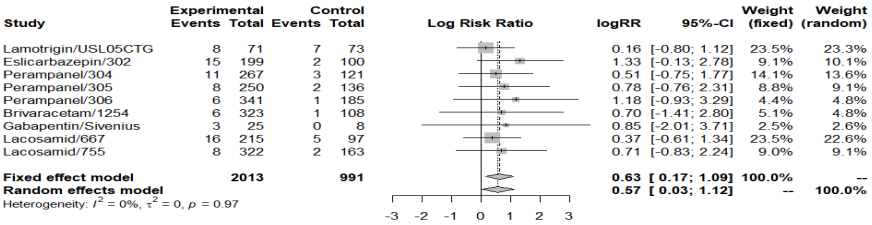
353 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_blurred_vision



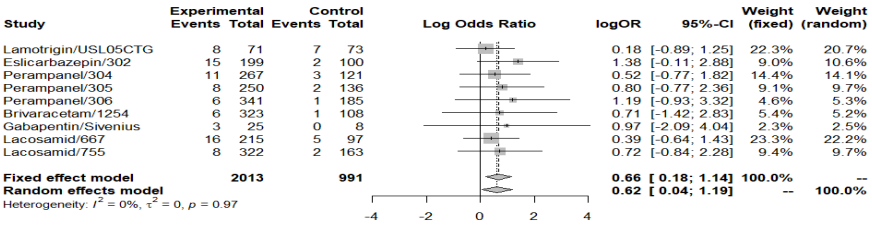
354 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_blurred_vision



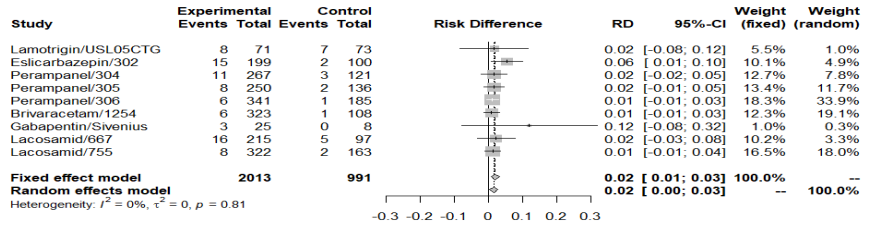
355 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_blurred_vision



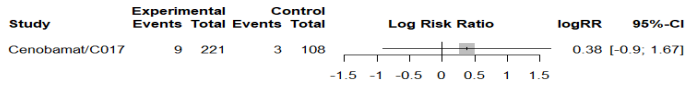
356 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_blurred_vision



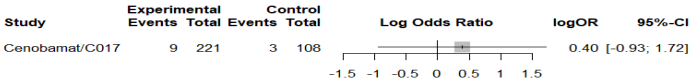
357 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_blurred_vision



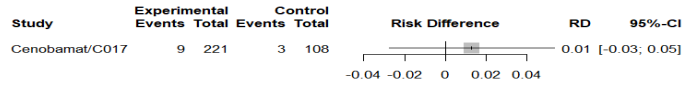
358 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_vertigo



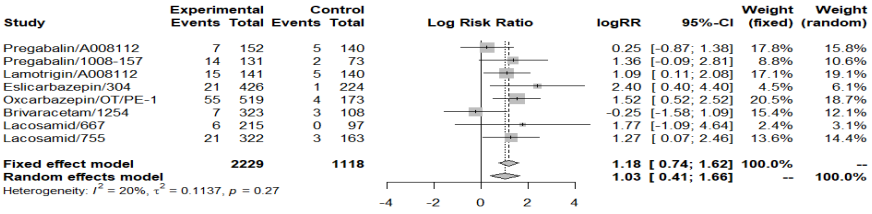
359 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_vertigo



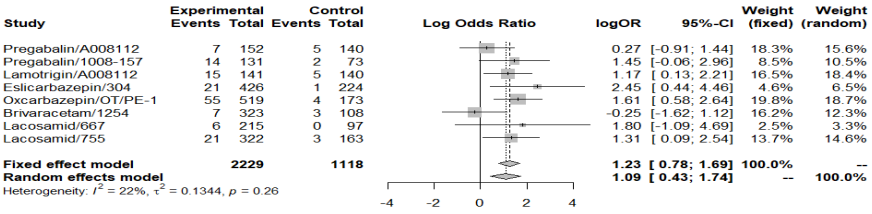
360 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_vertigo



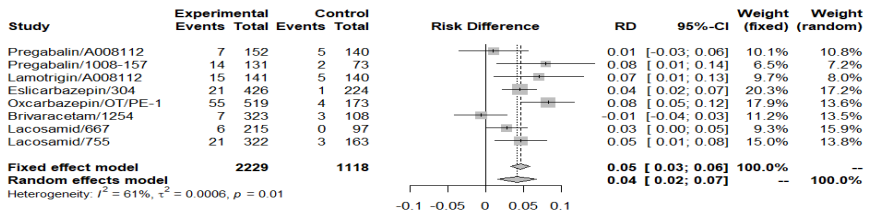
361 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_vertigo



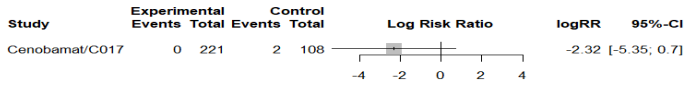
362 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_vertigo



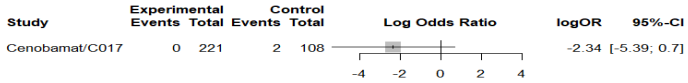
363 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_vertigo



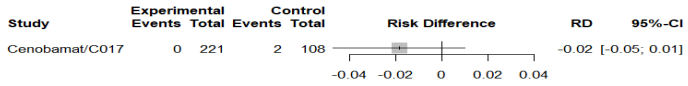
364 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_malaise



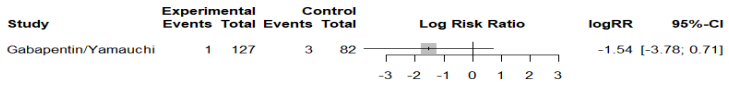
365 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_malaise



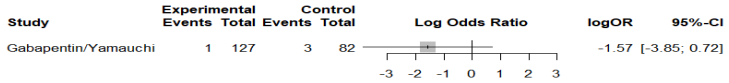
366 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_malaise



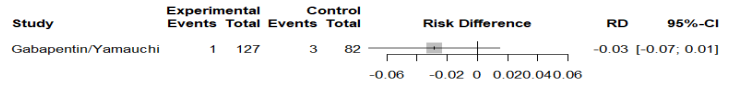
367 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_malaise



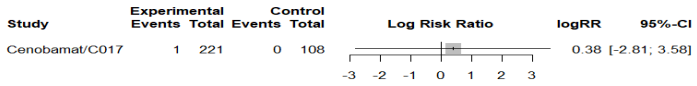
368 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_malaise



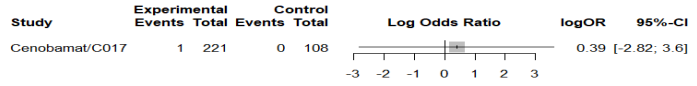
369 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_malaise



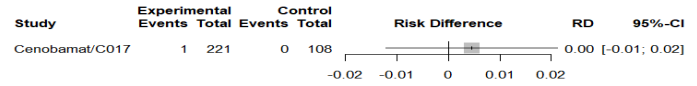
370 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_abdominal_pain



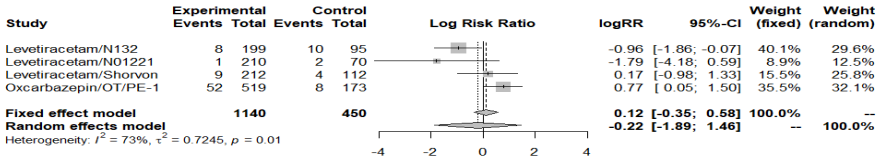
371 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_abdominal_pain



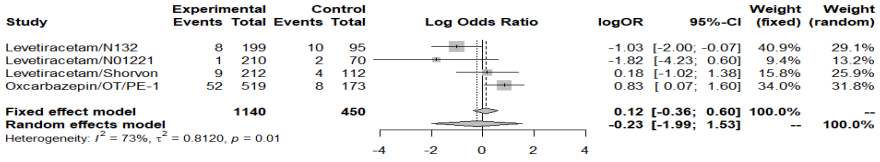
372 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_abdominal_pain



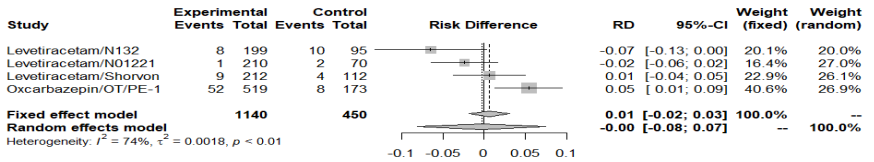
373 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_abdominal_pain



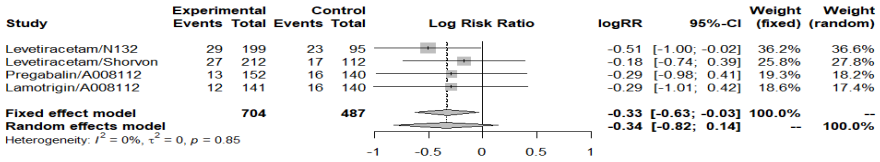
374 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_abdominal_pain



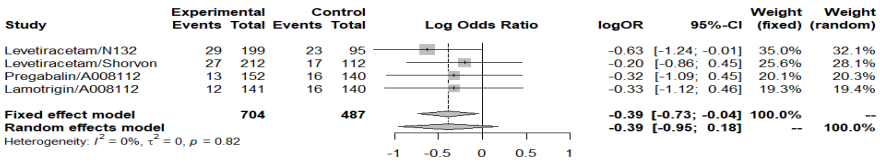
375 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_abdominal_pain



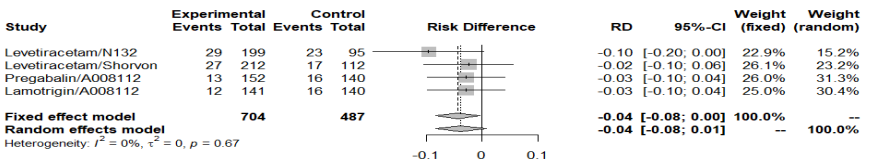
376 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_accidental_injury



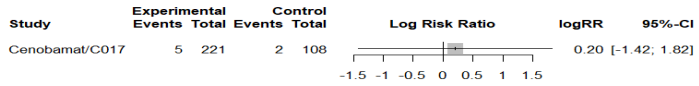
377 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_accidental_injury



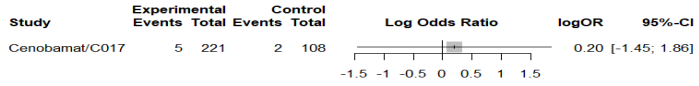
378 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_accidental_injury



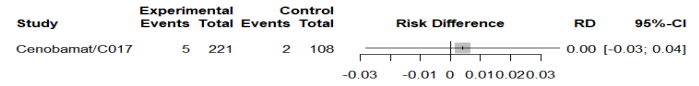
379 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_asthenia



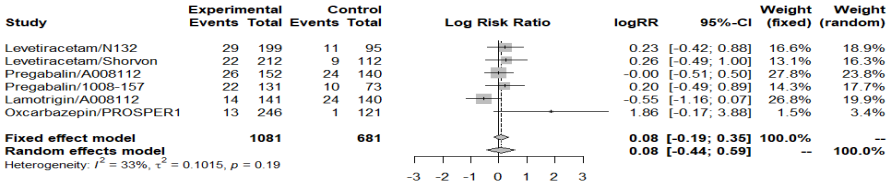
380 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_asthenia



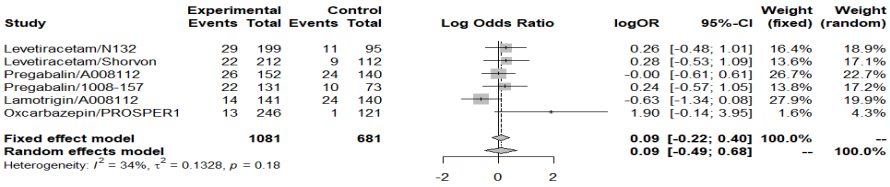
381 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_asthenia



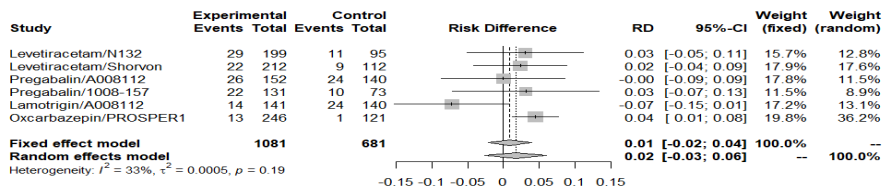
382 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_asthenia



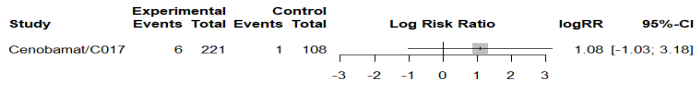
383 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_asthenia



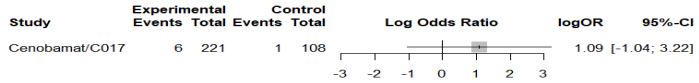
384 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_asthenia



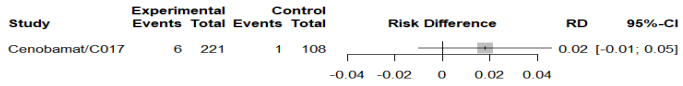
385 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_diarrhea



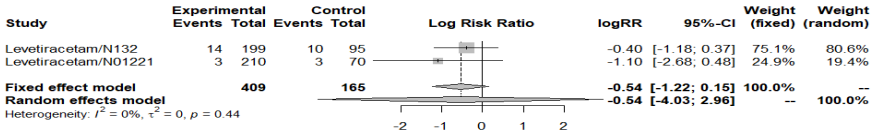
386 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_diarrhea



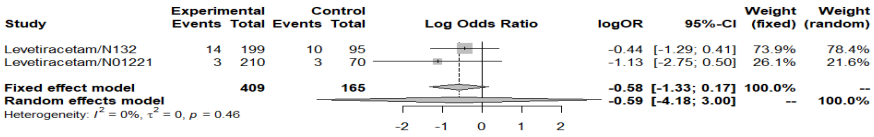
387 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_diarrhea



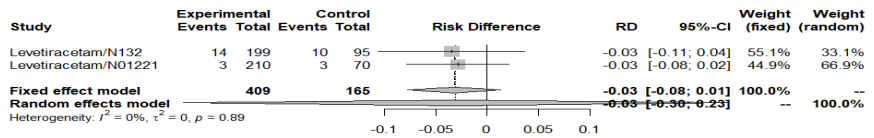
388 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_diarrhea



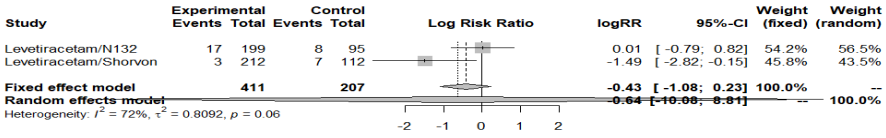
389 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_diarrhea



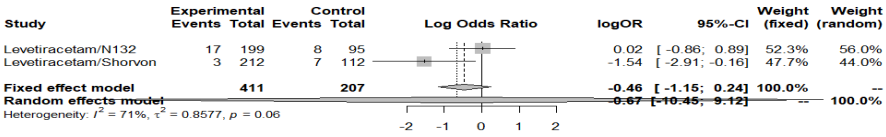
390 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_diarrhea



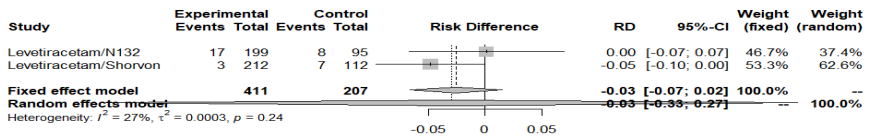
391 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_flu_syndrome



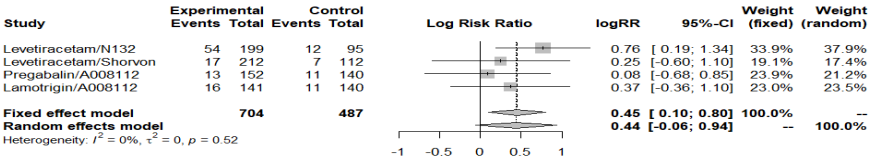
392 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_flu_syndrome



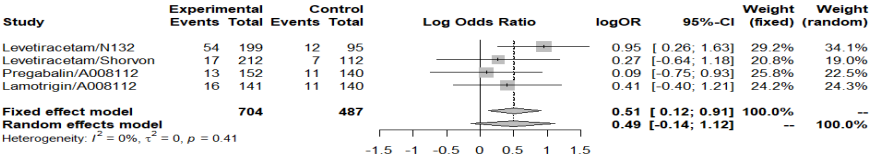
393 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_flu_syndrome



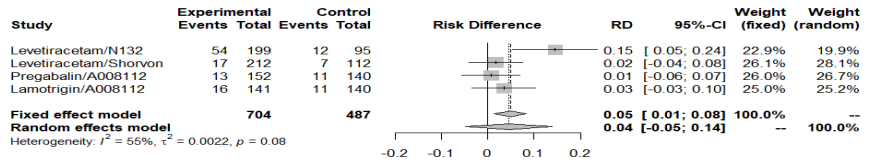
394 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_infection



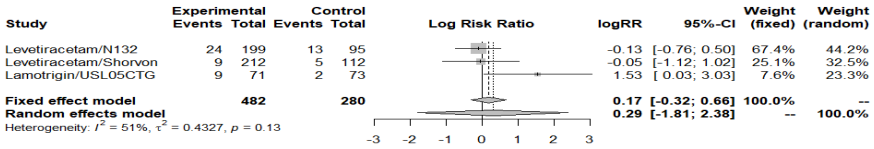
395 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_infection



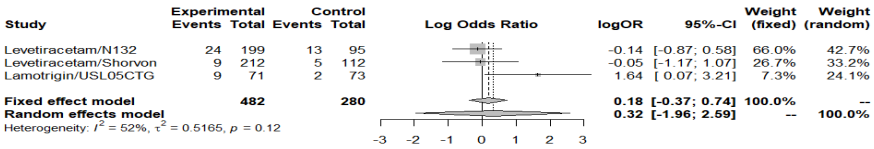
396 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_infection



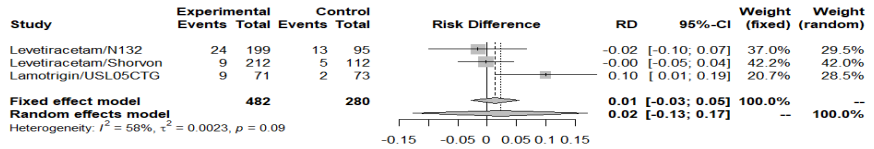
397 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_pain



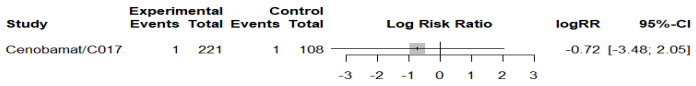
398 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_pain



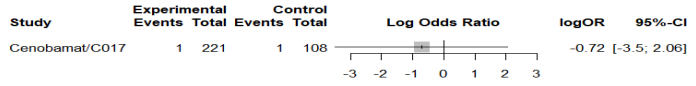
399 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_pain



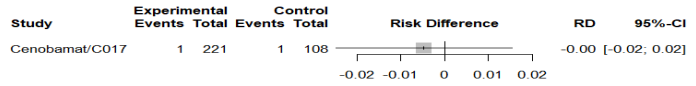
400 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_rhinitis



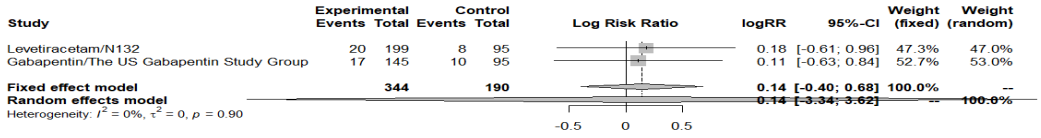
401 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_rhinitis



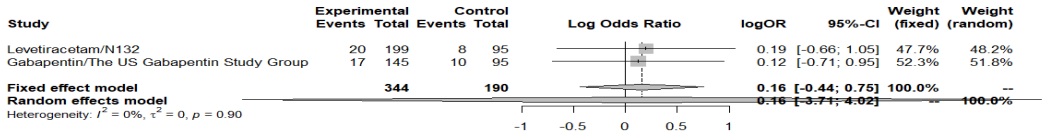
402 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_rhinitis



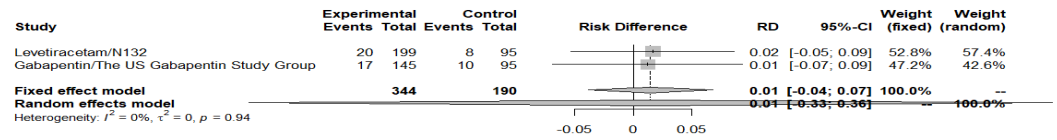
403 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_rhinitis



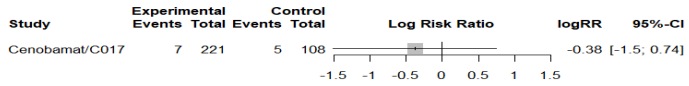
404 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_rhinitis



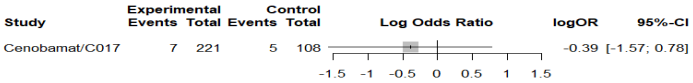
405 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_rhinitis



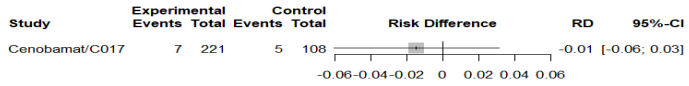
406 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_nasopharyngitis



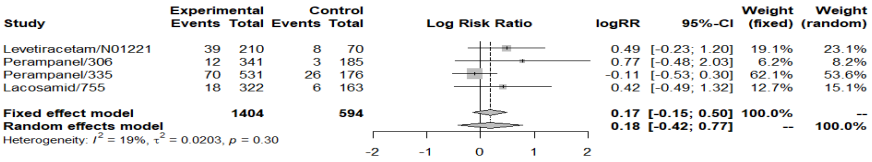
407 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_nasopharyngitis



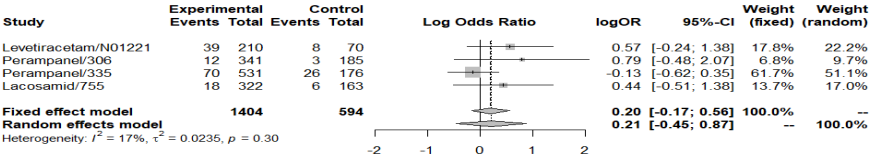
408 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_nasopharyngitis



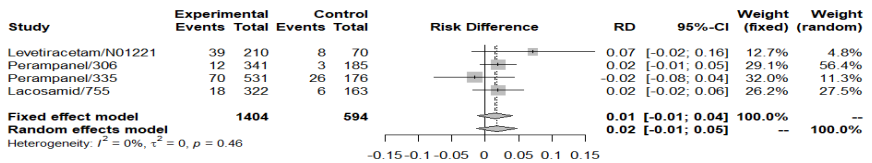
409 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_nasopharyngitis



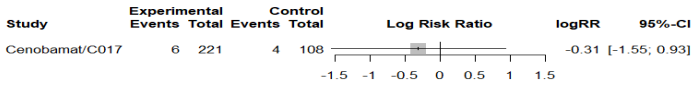
410 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_nasopharyngitis



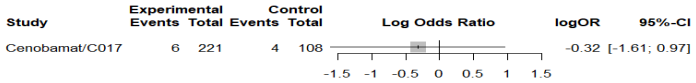
411 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_nasopharyngitis



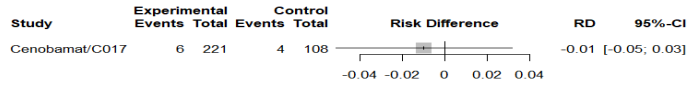
412 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_contusion



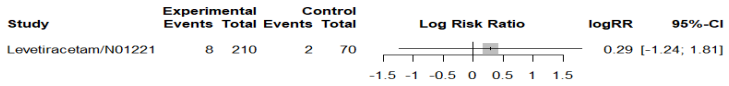
413 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_contusion



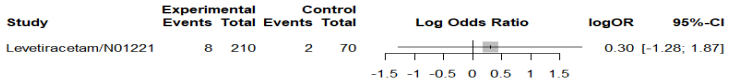
414 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_contusion



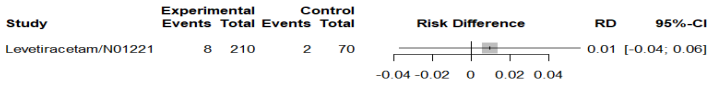
415 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_contusion



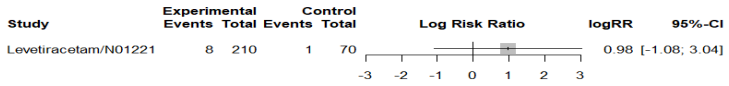
416 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_contusion



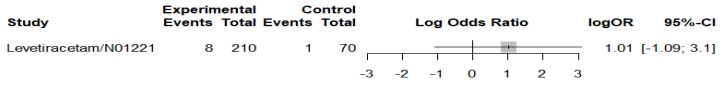
417 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_contusion



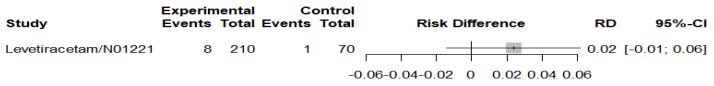
418 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_neutrophil_count_decreased



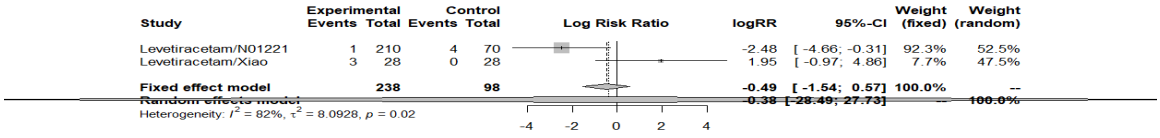
419 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_neutrophil_count_decreased



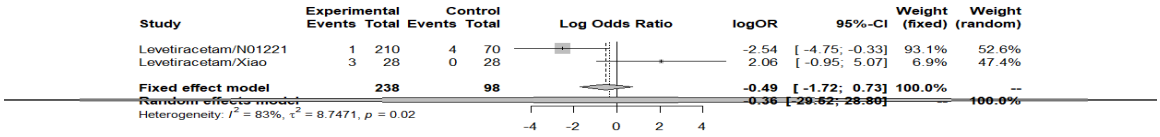
420 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_neutrophil_count_decreased



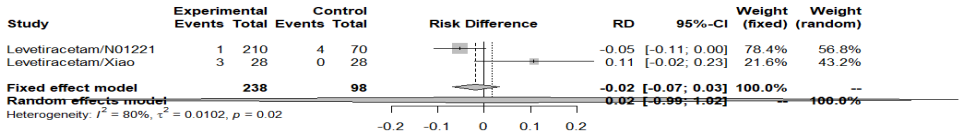
421 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_white_blood_cell_count_decreased



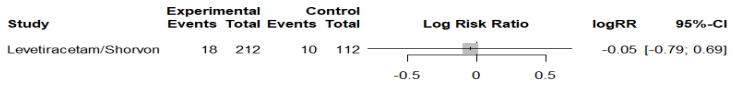
422 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_white_blood_cell_count_decreased



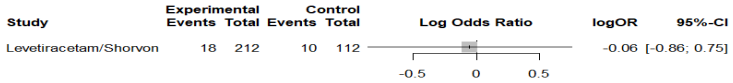
423 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_white_blood_cell_count_decreased



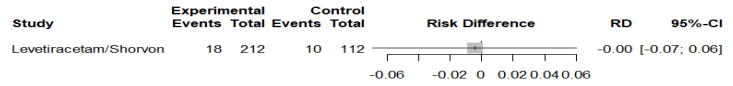
424 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_convulsion



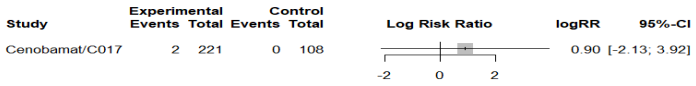
425 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_convulsion



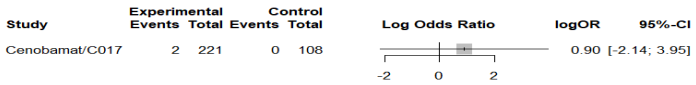
426 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_convulsion



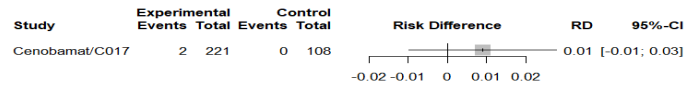
427 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_pharyngitis



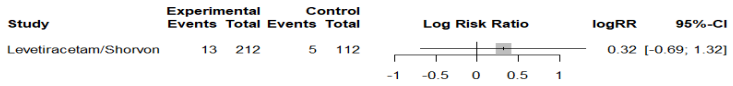
428 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_pharyngitis



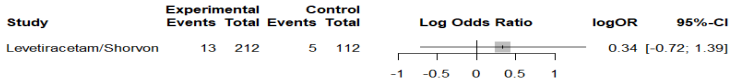
429 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_pharyngitis



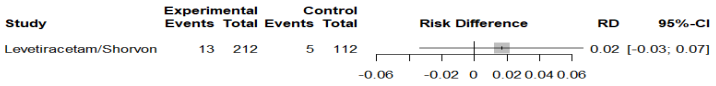
430 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_pharyngitis



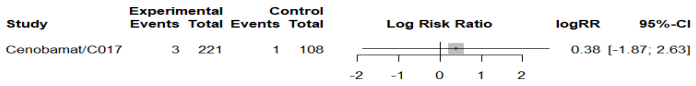
431 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_pharyngitis



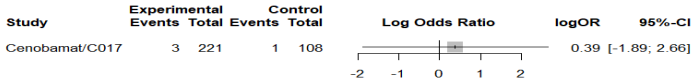
432 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_pharyngitis



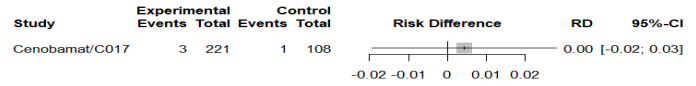
433 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_urinay_tract_infection



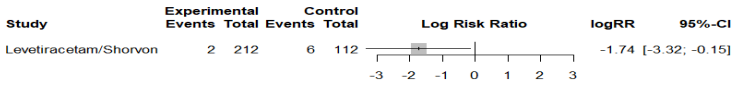
434 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_urinay_tract_infection



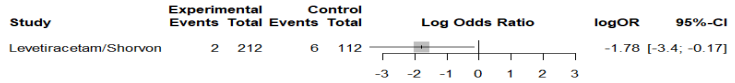
435 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_urinay_tract_infection



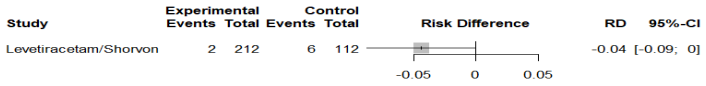
436 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_urinay_tract_infection



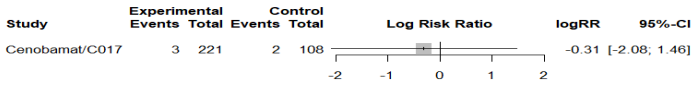
437 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_urinay_tract_infection



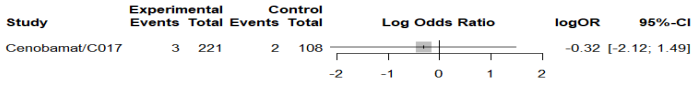
438 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_urinay_tract_infection



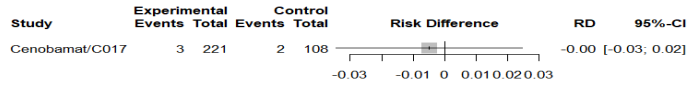
439 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_depression



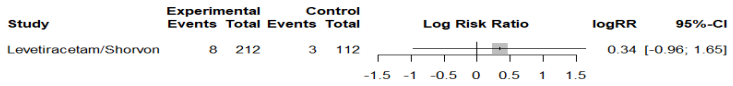
440 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_depression



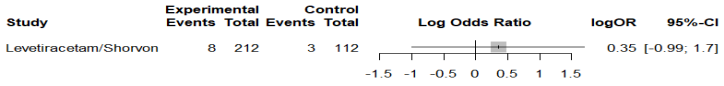
441 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_depression



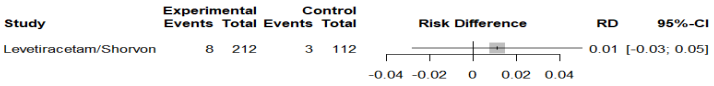
442 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_depression



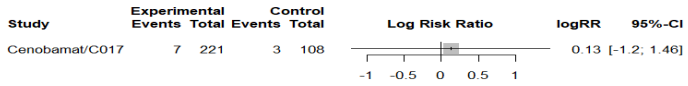
443 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_depression



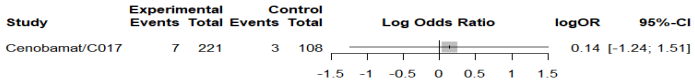
444 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_depression



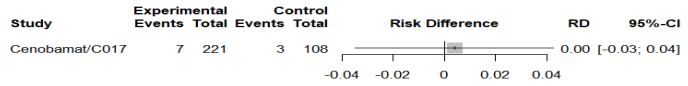
445 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_back_pain



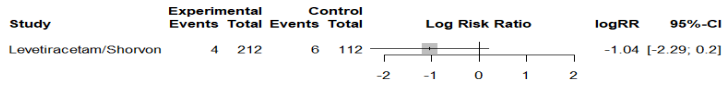
446 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_back_pain



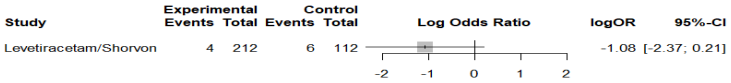
447 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_back_pain



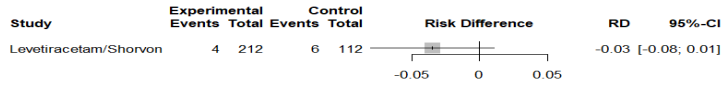
448 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_back_pain



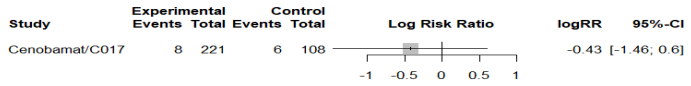
449 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_back_pain



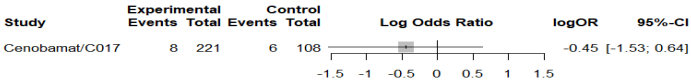
450 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_back_pain



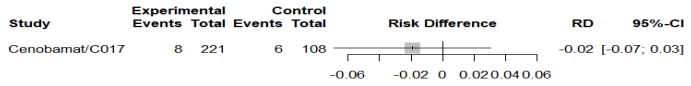
451 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_fall



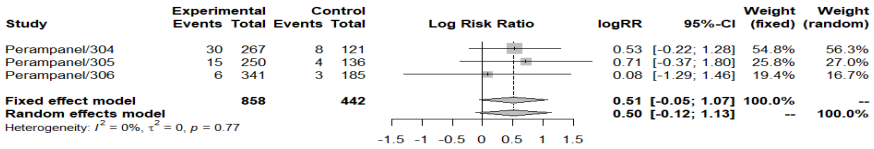
452 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_fall



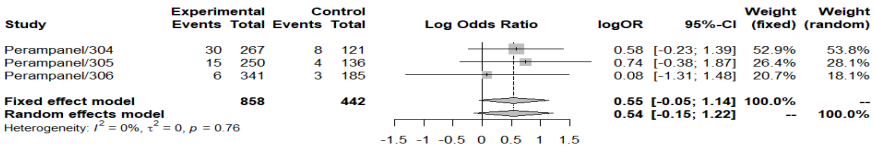
453 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_fall



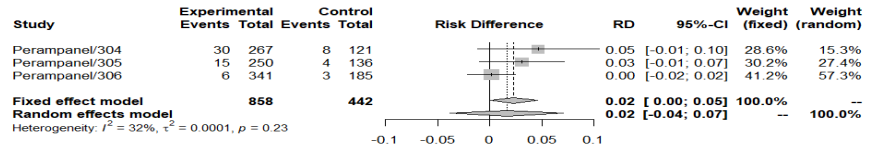
454 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_fall



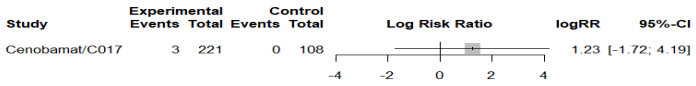
455 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_fall



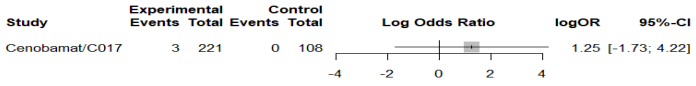
456 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_fall



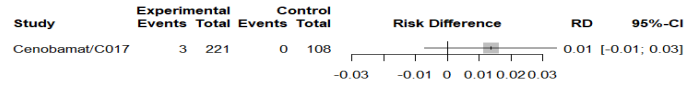
457 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_irritability



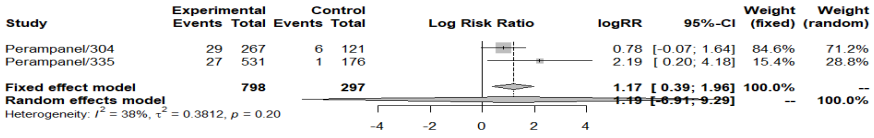
458 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_irritability



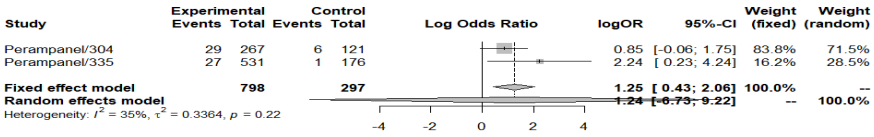
459 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_irritability



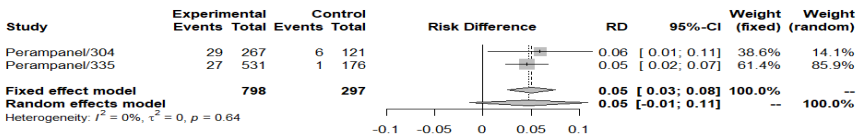
460 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_irritability



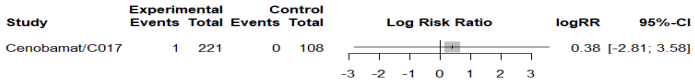
461 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_irritability



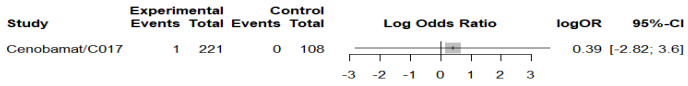
462 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_irritability



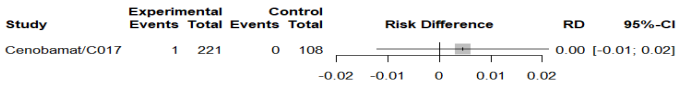
463 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



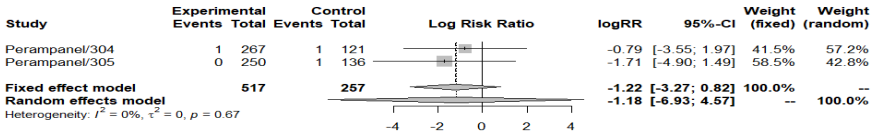
464 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



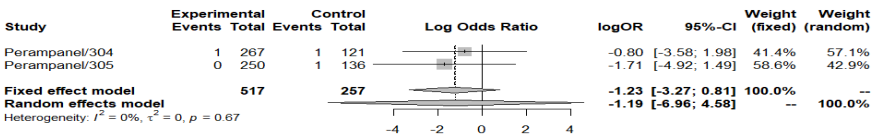
465 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



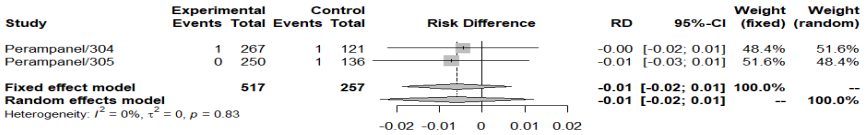
466 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



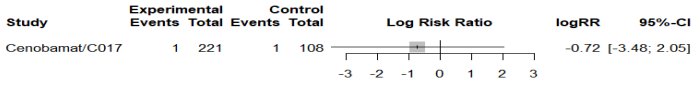
467 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



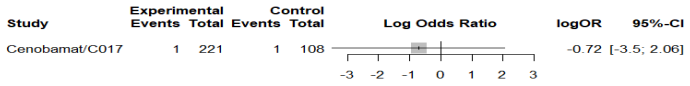
468 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_suicidal_ideation_behvaviour



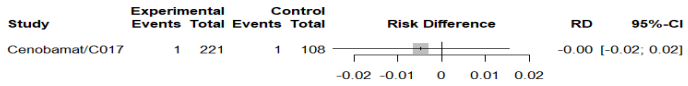
469 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_aggression



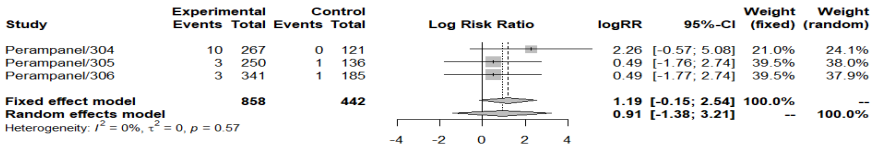
470 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_aggression



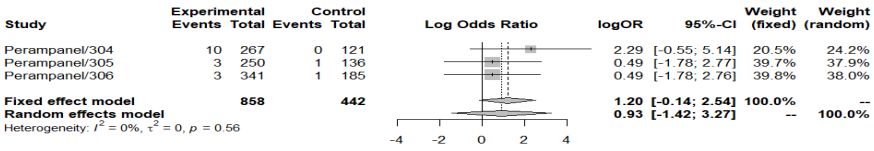
471 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_aggression



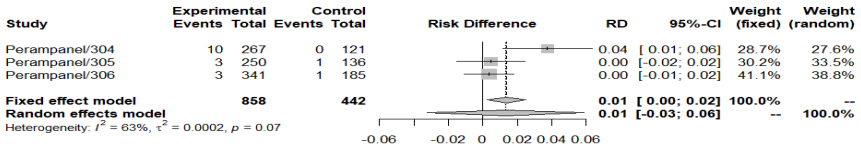
472 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_aggression



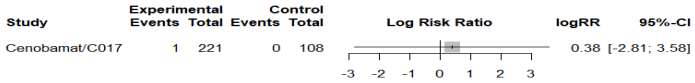
473 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_aggression



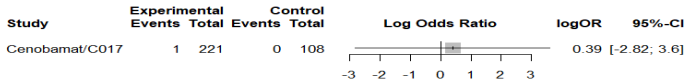
474 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_aggression



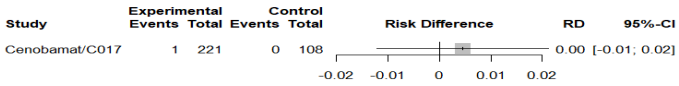
475 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



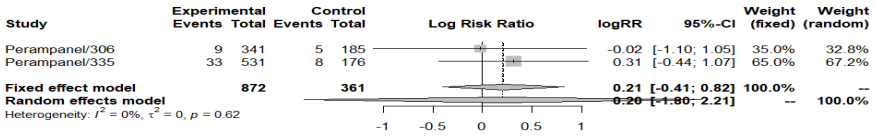
476 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



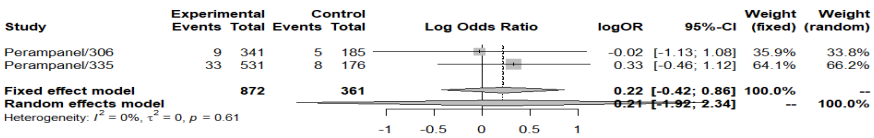
477 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



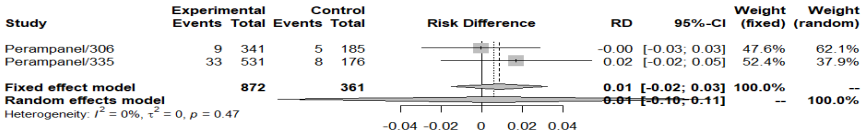
478 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



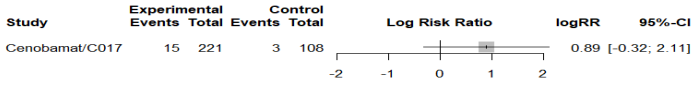
479 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



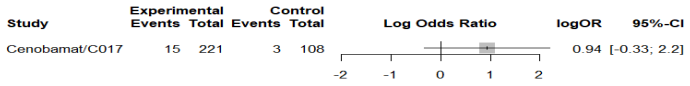
480 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_respiratory_tract_infection



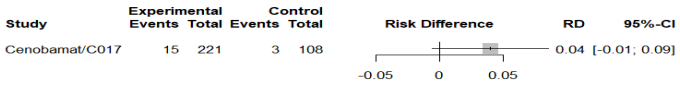
481 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_gait_disturbance



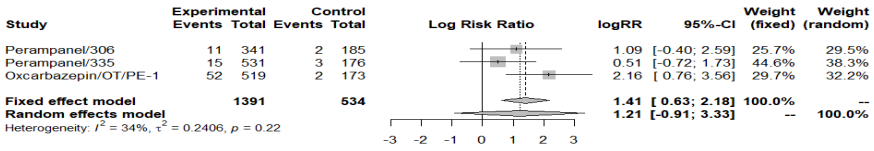
482 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_gait_disturbance



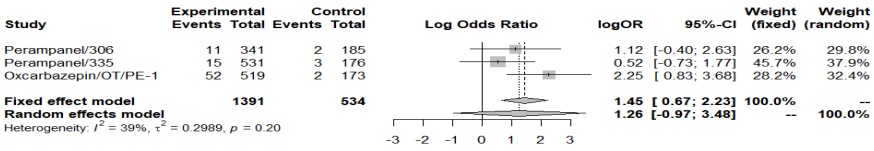
483 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_gait_disturbance



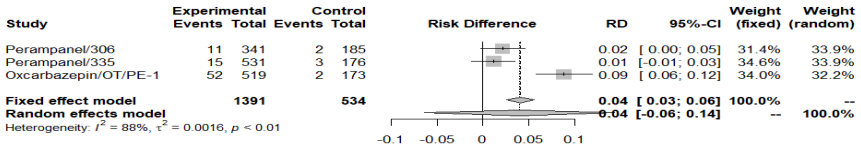
484 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_gait_disturbance



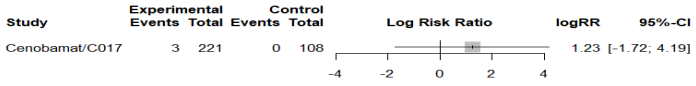
485 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_gait_disturbance



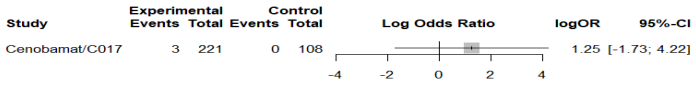
486 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_gait_disturbance



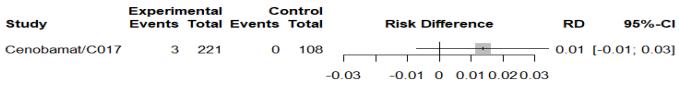
487 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_rash



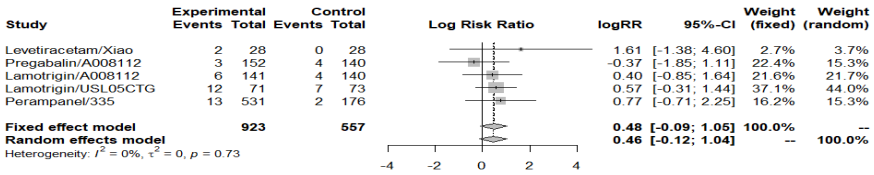
488 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_rash



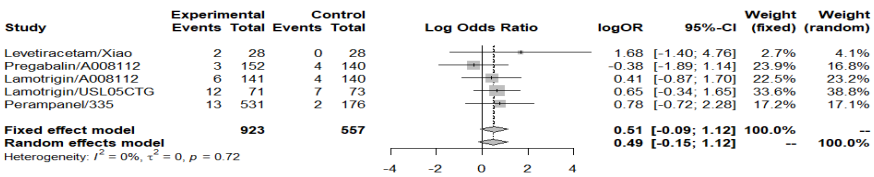
489 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_rash



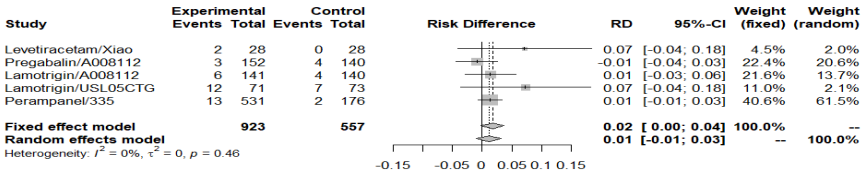
490 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_rash



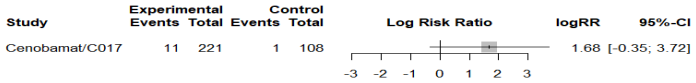
491 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_rash



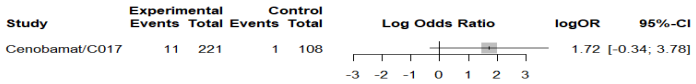
492 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_rash



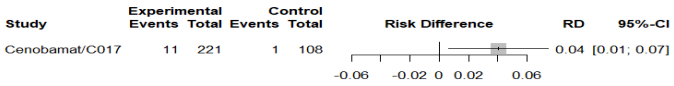
493 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_nystagmus



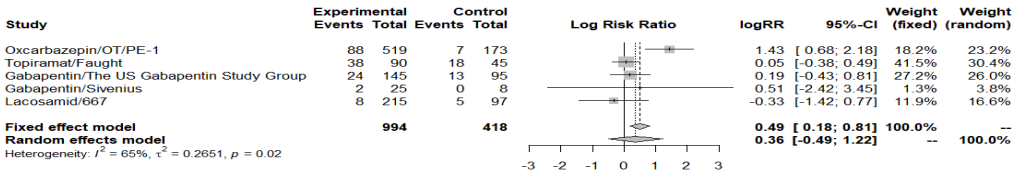
494 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_nystagmus



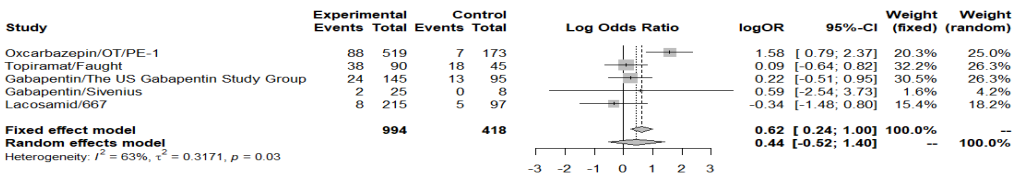
495 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_nystagmus



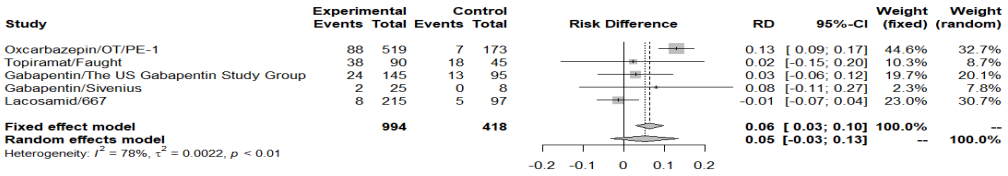
496 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_nystagmus



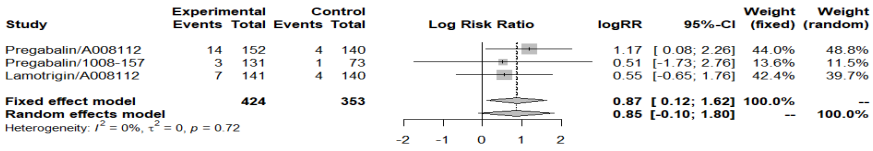
497 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_nystagmus



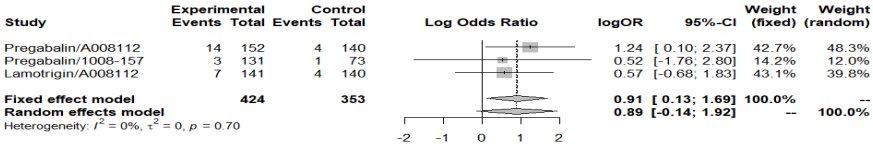
498 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_nystagmus



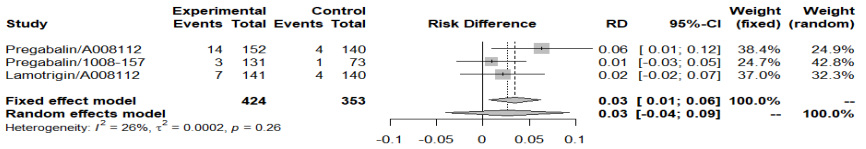
499 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_amblyopia



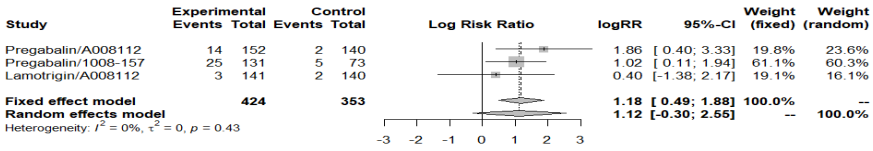
500 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_amblyopia



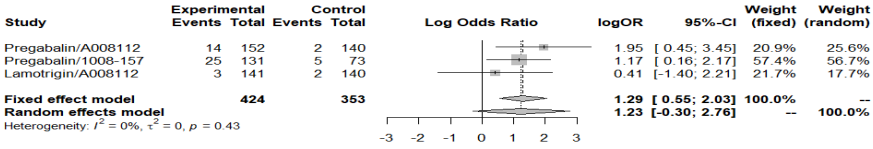
501 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_amblyopia



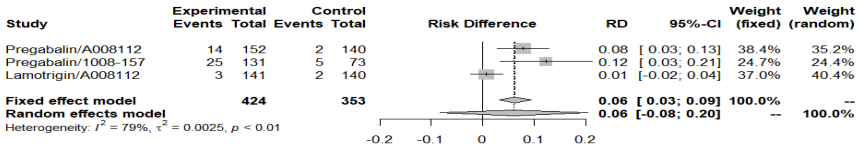
502 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_weight_gain



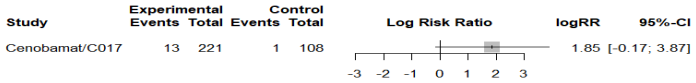
503 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_weight_gain



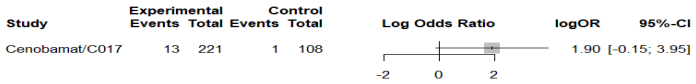
504 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_weight_gain



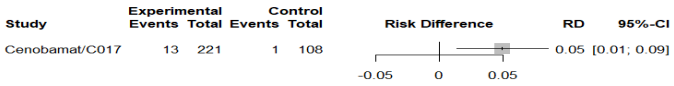
505 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_constipation



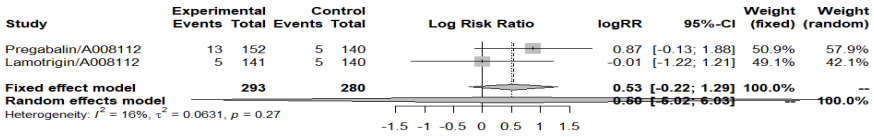
506 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_constipation



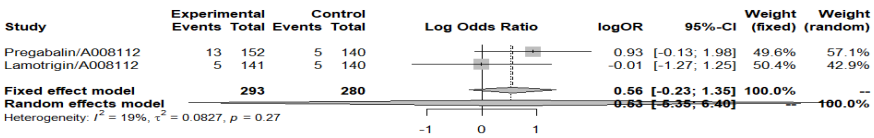
507 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_constipation



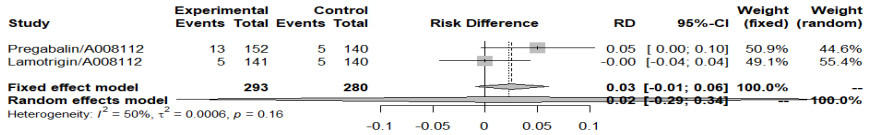
508 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_constipation



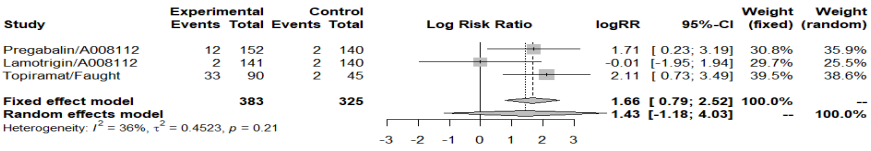
509 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_constipation



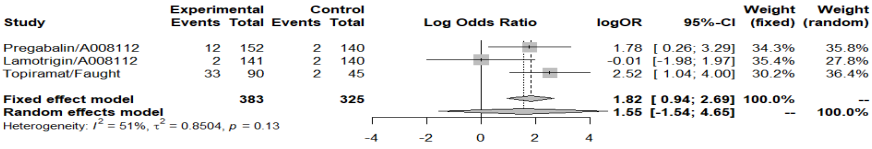
510 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_constipation



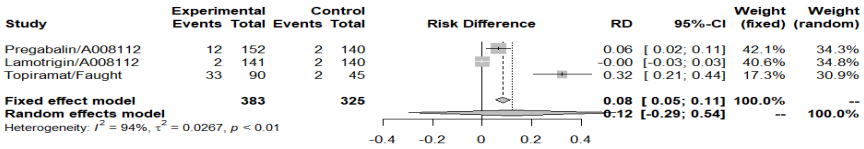
511 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_abnormal_thinking



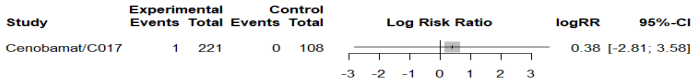
512 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_abnormal_thinking



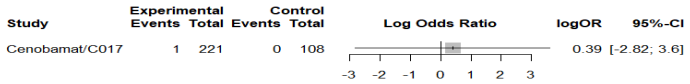
513 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_abnormal_thinking



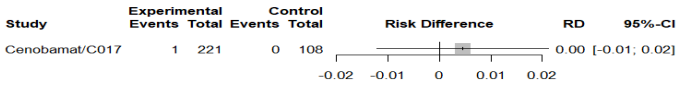
514 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_tremor



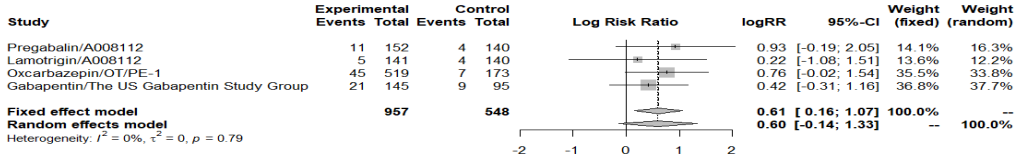
515 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_tremor



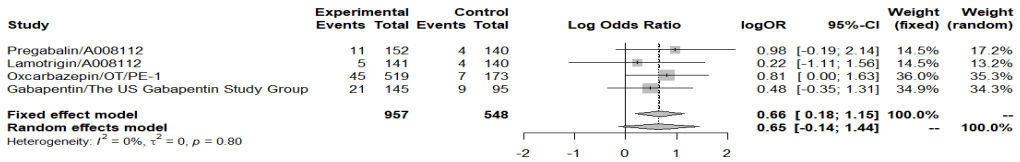
516 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_tremor



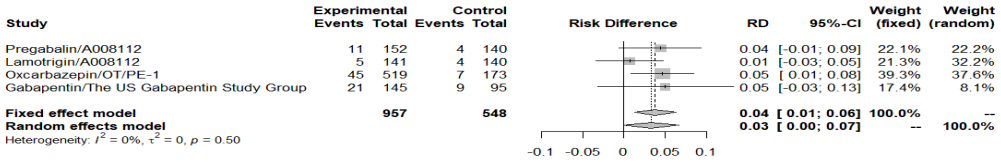
517 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_tremor



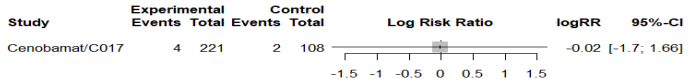
518 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_tremor



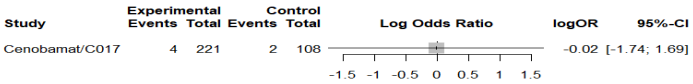
519 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_tremor



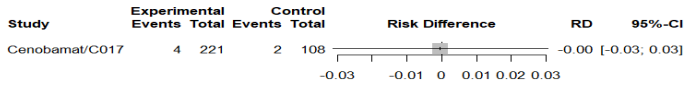
520 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_insomnia



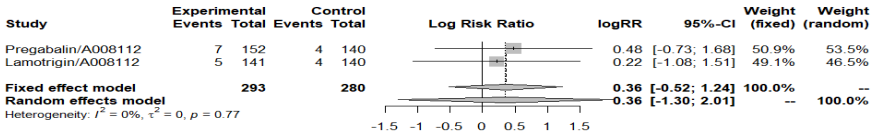
521 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_insomnia



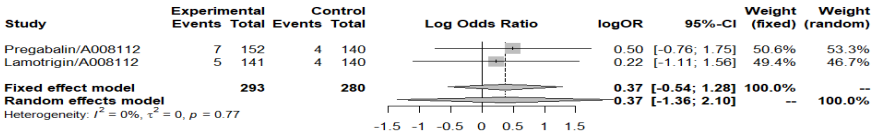
522 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_insomnia



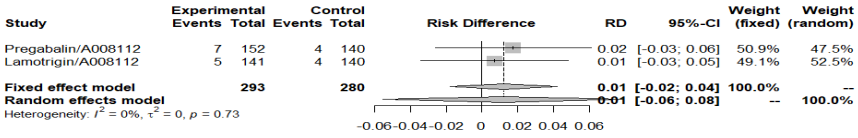
523 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_insomnia



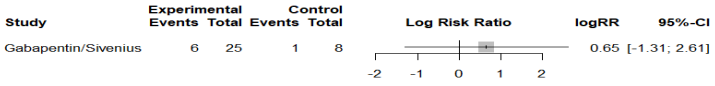
524 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_insomnia



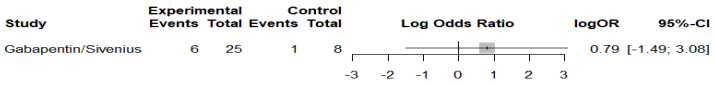
525 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_insomnia



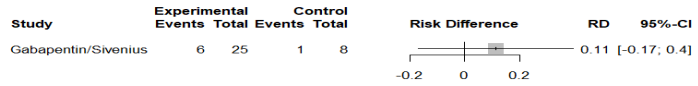
526 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_drowsiness



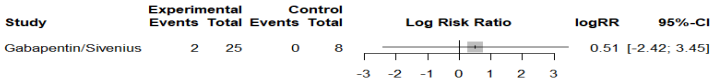
527 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_drowsiness



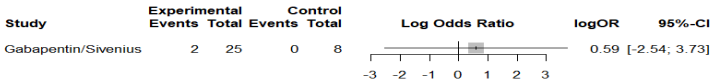
528 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_drowsiness



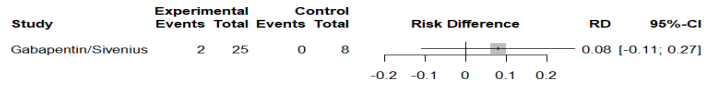
529 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_slight_tremor



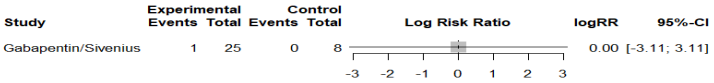
530 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_slight_tremor



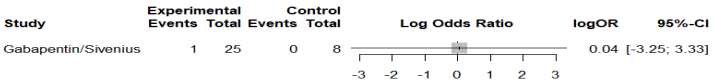
531 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_slight_tremor



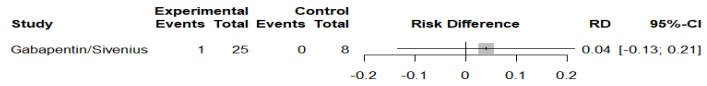
532 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_manic_behaviour



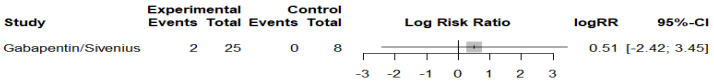
533 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_manic_behaviour



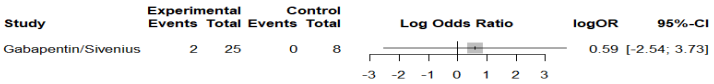
534 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_manic_behaviour



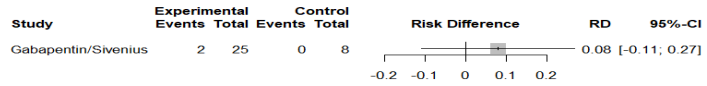
535 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_gastric_irritability



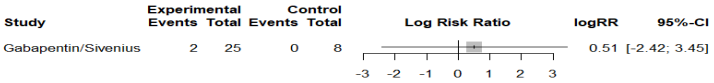
536 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_gastric_irritability



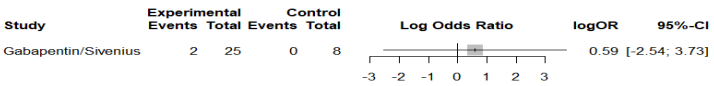
537 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_gastric_irritability



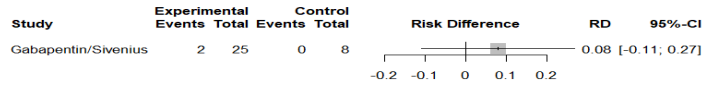
538 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_eczema



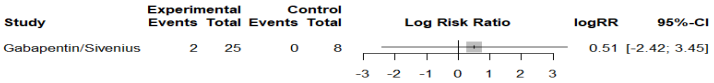
539 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_eczema



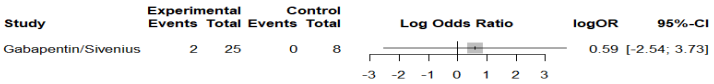
540 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_eczema



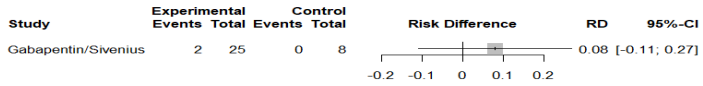
541 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_miscellaneous



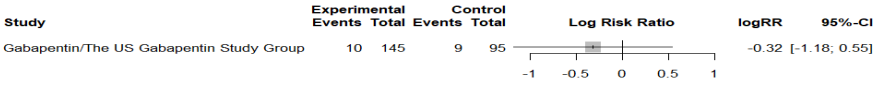
542 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_miscellaneous



543 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_miscellaneous

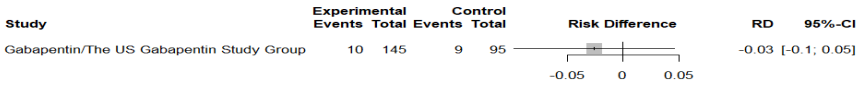


544 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_nausea_or_vomiting

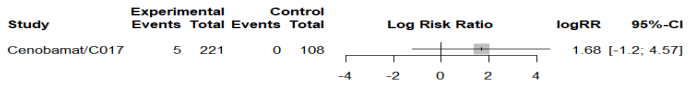


545 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_nausea_or_vomiting

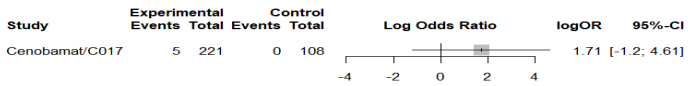
546 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_nausea_or_vomiting



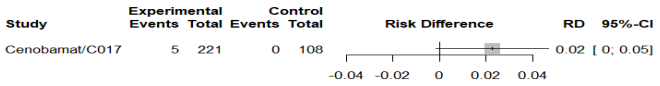
547 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_ALT_increase



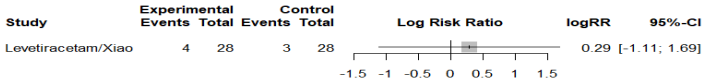
548 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_ALT_increase



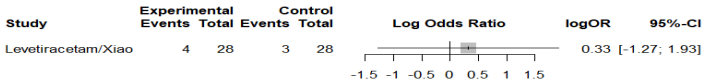
549 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_ALT_increase



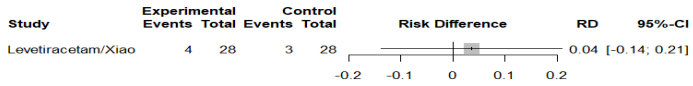
550 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_ALT_increase



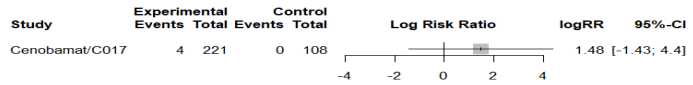
551 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_ALT_increase



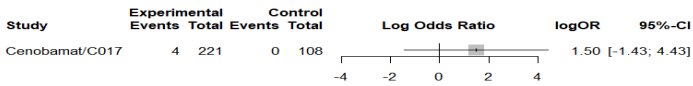
552 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_ALT_increase



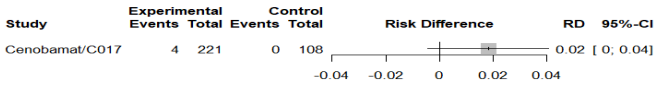
553 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_AST_increase



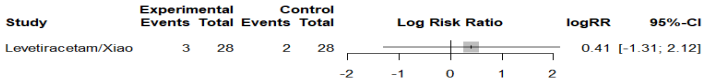
554 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_AST_increase



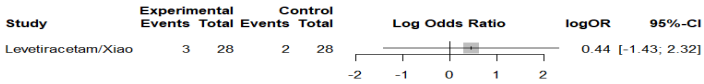
555 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_AST_increase



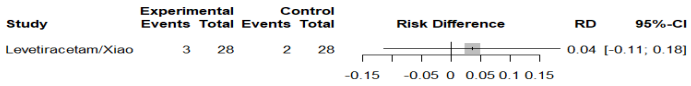
556 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_AST_increase



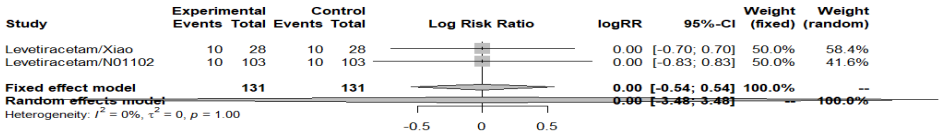
557 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_AST_increase



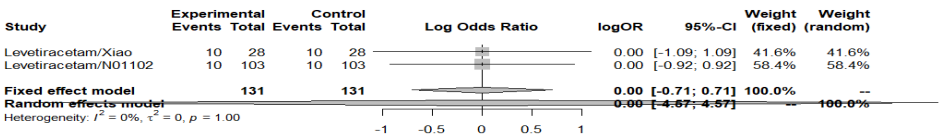
558 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_AST_increase



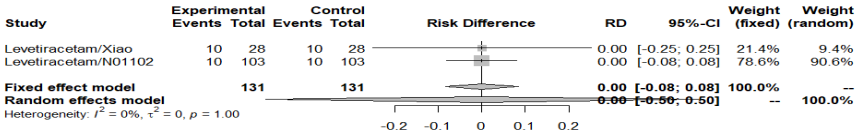
559 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_platelets_decrease



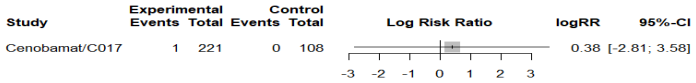
560 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_platelets_decrease



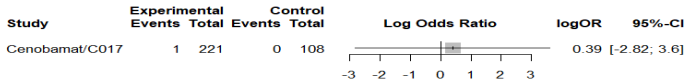
561 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_platelets_decrease



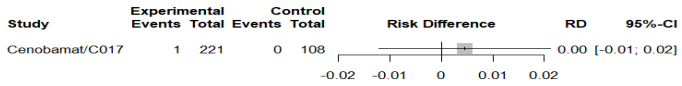
562 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_agitation



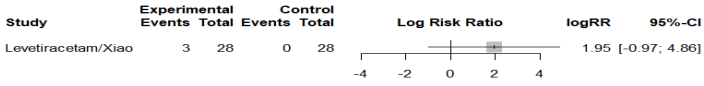
563 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_agitation



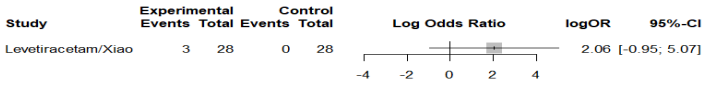
564 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_agitation



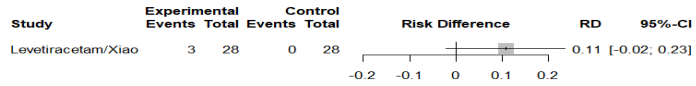
565 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_agitation



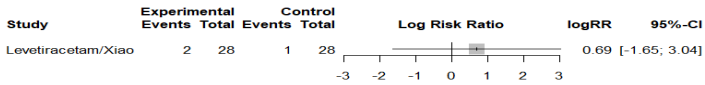
566 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_agitation



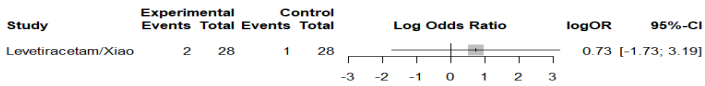
567 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_agitation



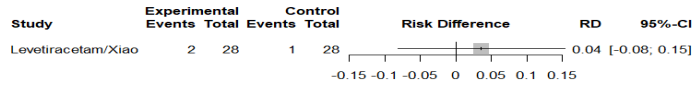
568 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_bloody_urine



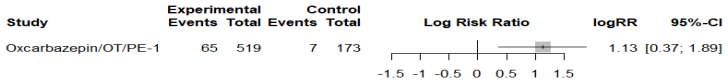
569 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_bloody_urine



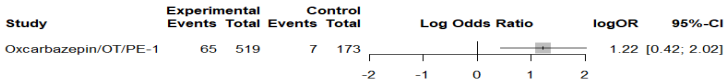
570 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_bloody_urine



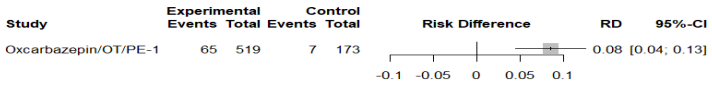
571 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_abnormal_vision



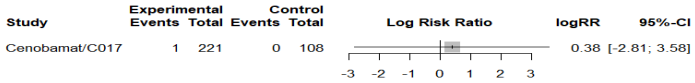
572 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_abnormal_vision



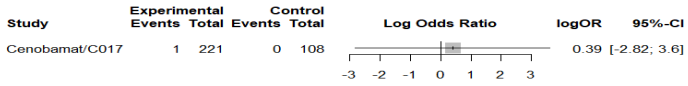
573 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_abnormal_vision



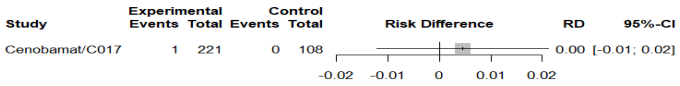
574 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_viral_infection



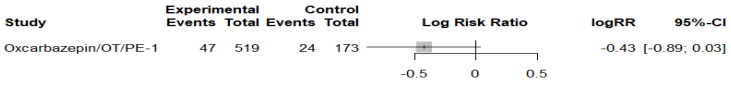
575 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_viral_infection



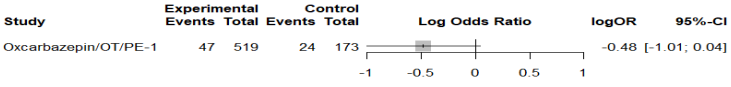
576 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_viral_infection



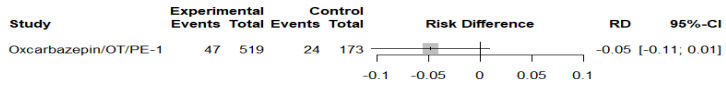
577 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_viral_infection



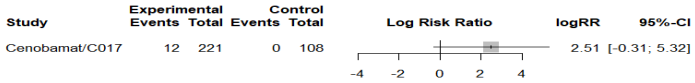
578 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_viral_infection



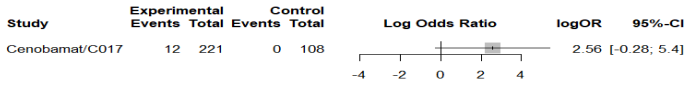
579 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_viral_infection



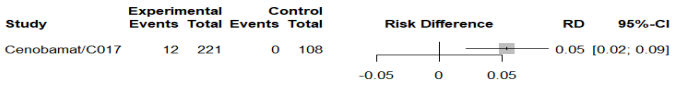
580 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_balance_disorder



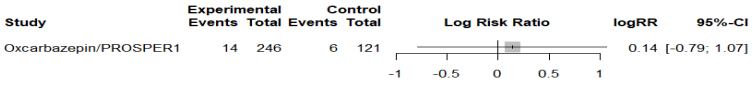
581 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_balance_disorder



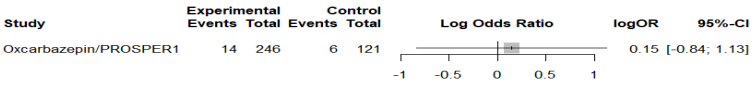
582 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_balance_disorder



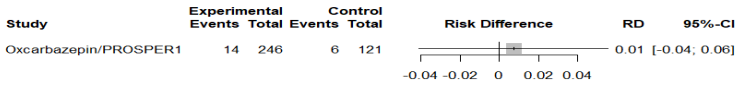
583 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_balance_disorder



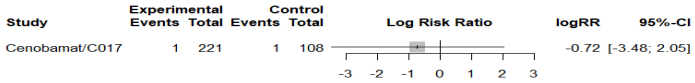
584 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_balance_disorder



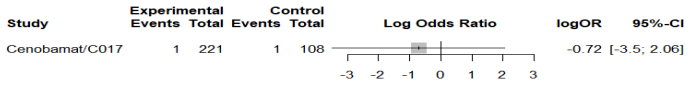
585 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_balance_disorder



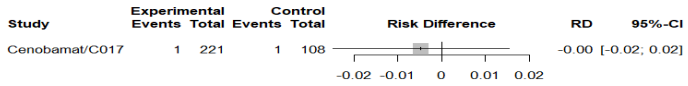
586 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_PT_parasthesia



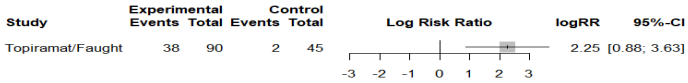
587 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_PT_parasthesia



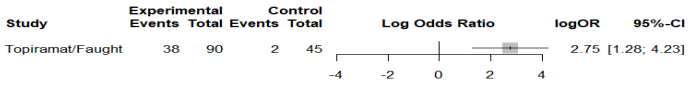
588 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_PT_parasthesia



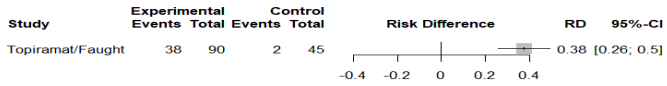
589 pool2_RR_AEDs_TEAE_PT_parasthesia



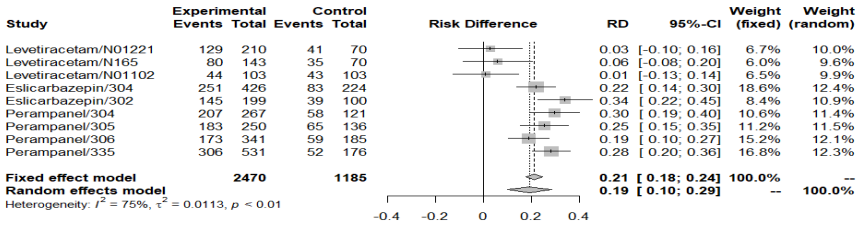
590 pool2_OR_AEDs_TEAE_PT_parasthesia



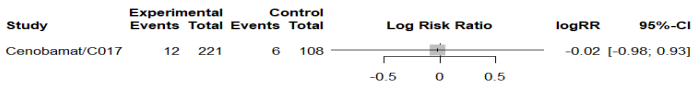
591 pool2_RD_AEDs_TEAE_PT_parasthesia



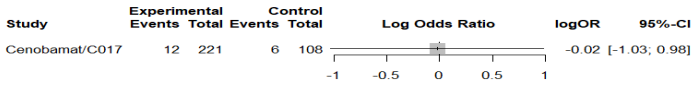
592 pool2_RD_AEDs_TEAE_related



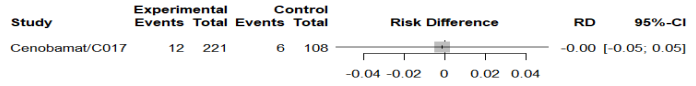
593 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_SAE



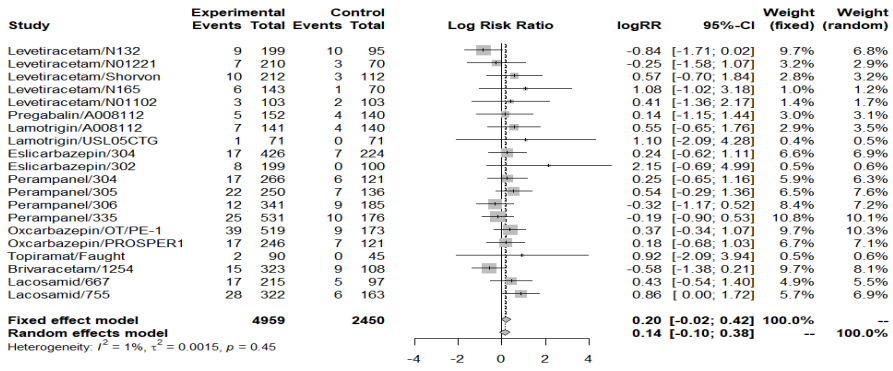
594 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_SAE



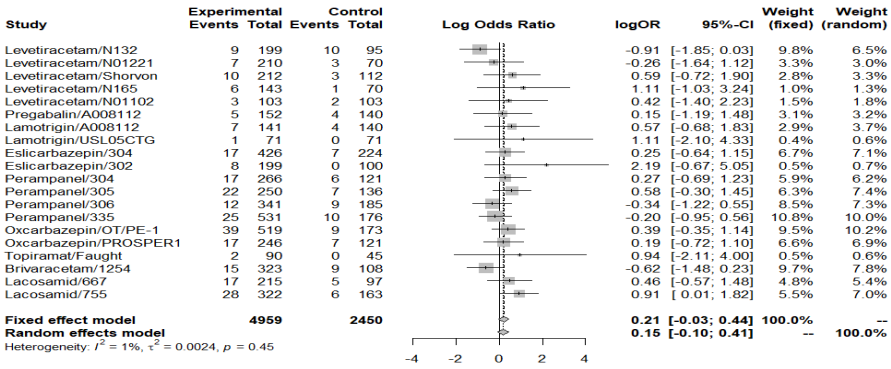
595 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_SAE



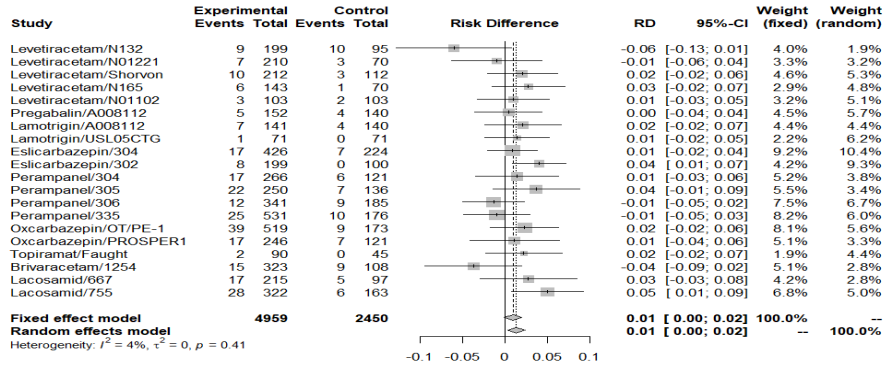
596 pool2_RR_AEDs_TEAE_SAE



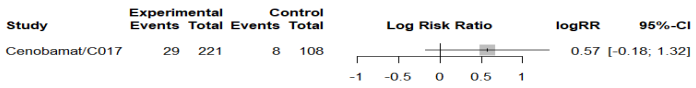
597 pool2_OR_AEDs_TEAE_SAE



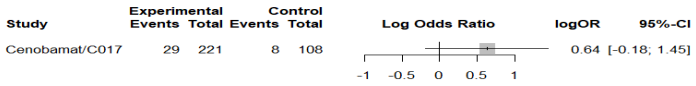
598 pool2_RD_AEDs_TEAE_SAE



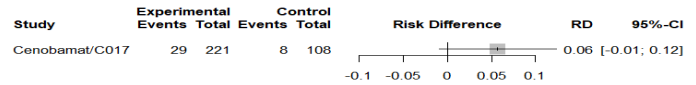
599 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_severe_AE



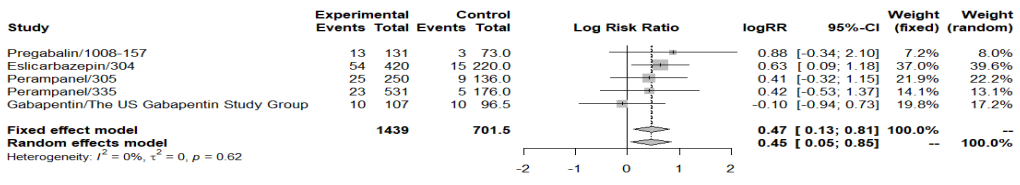
600 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_severe_AE



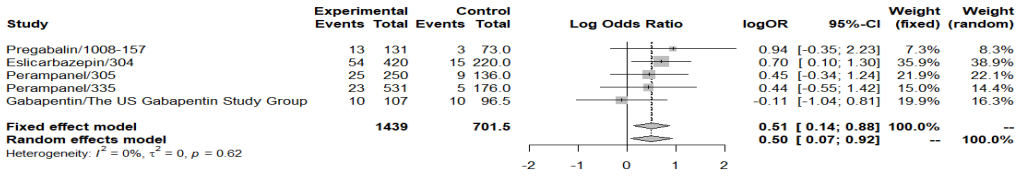
601 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_severe_AE



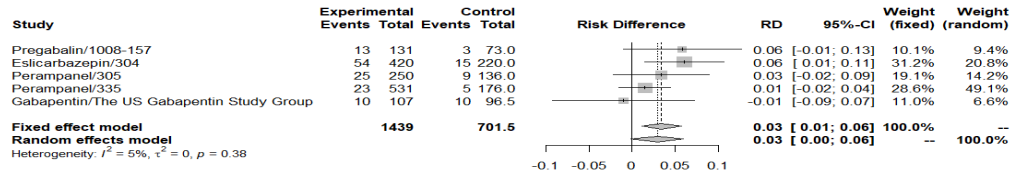
602 pool2_RR_AEDs_TEAE_severe_AE



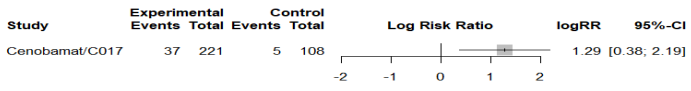
603 pool2_OR_AEDs_TEAE_severe_AE



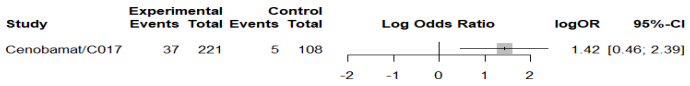
604 pool2_RD_AEDs_TEAE_severe_AE



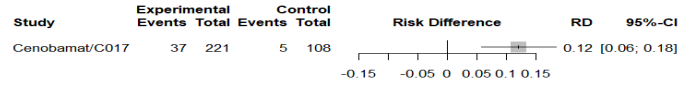
605 pool2_RR_Cenobamat_TEAE_withdrawl



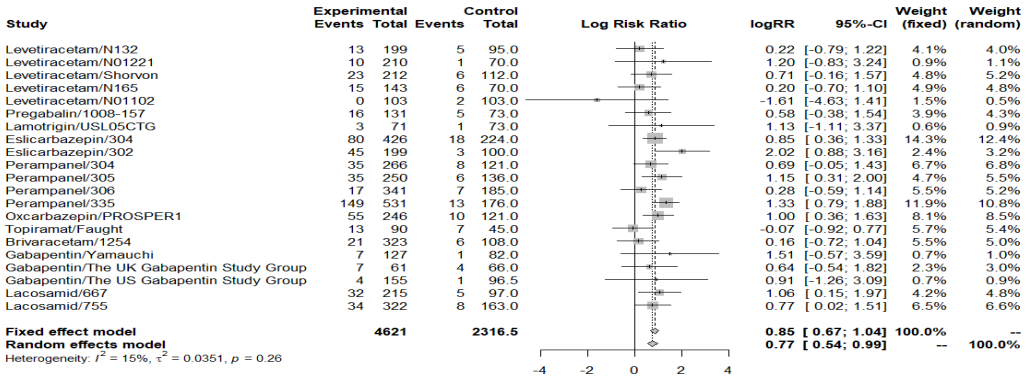
606 pool2_OR_Cenobamat_TEAE_withdrawl



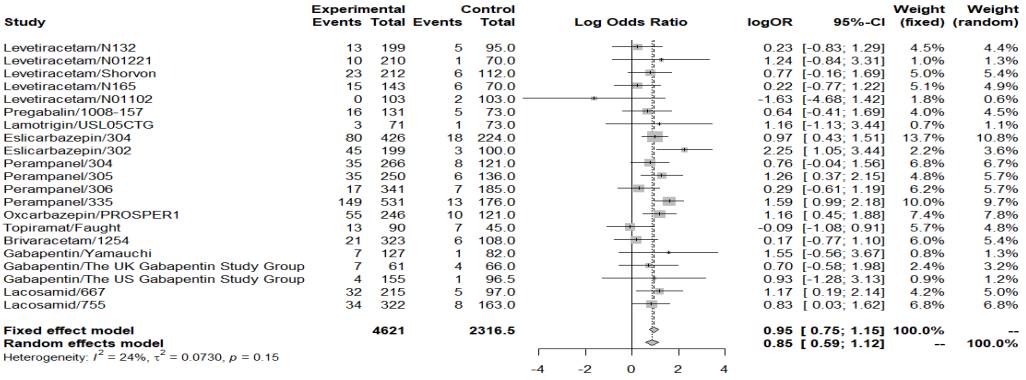
607 pool2_RD_Cenobamat_TEAE_withdrawl



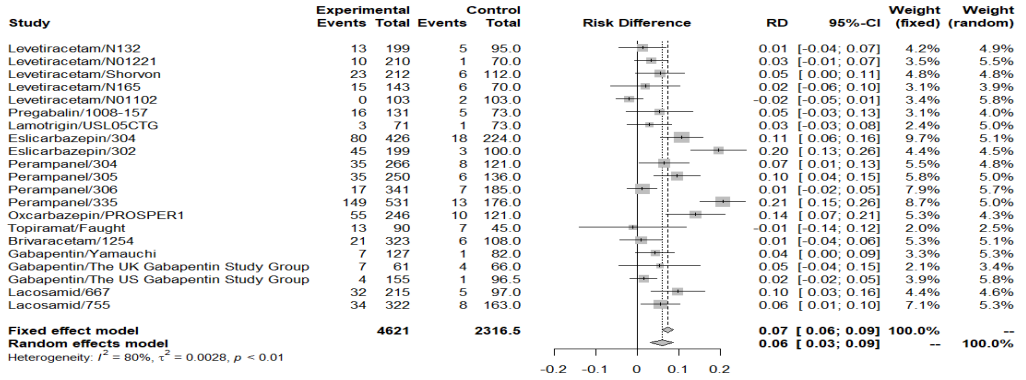
608 pool2_RR_AEDs_TEAE_withdrawl



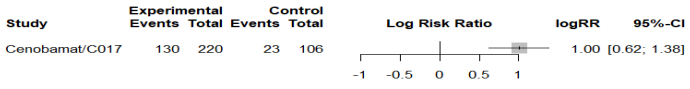
609 pool2_OR_AEDs_TEAE_withdrawl



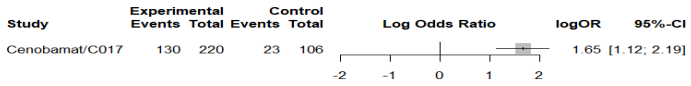
610 pool2_RD_AEDs_TEAE_withdrawl



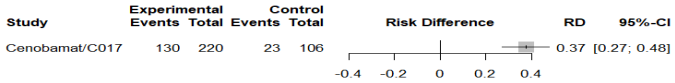
611 No N132_RR_Cenobamat_50_perc_reduct



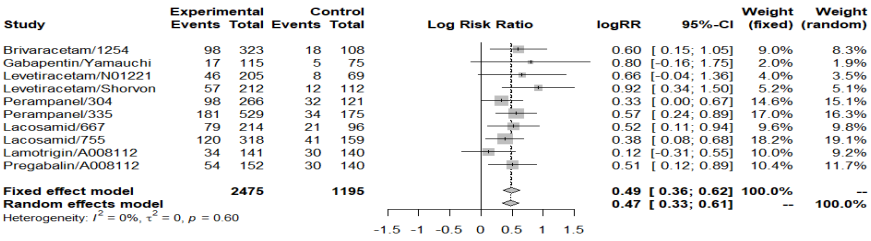
612 No N132_OR_Cenobamat_50_perc_reduct



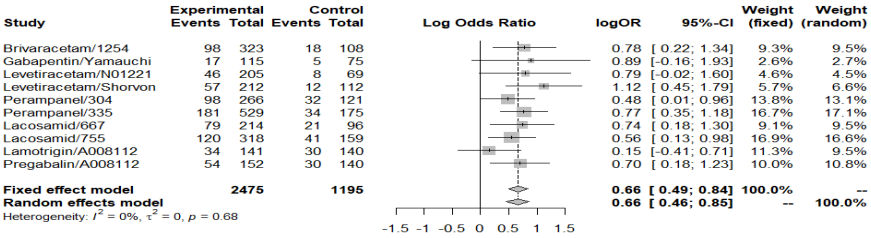
613 No N132_RD_Cenobamat_50_perc_reduct



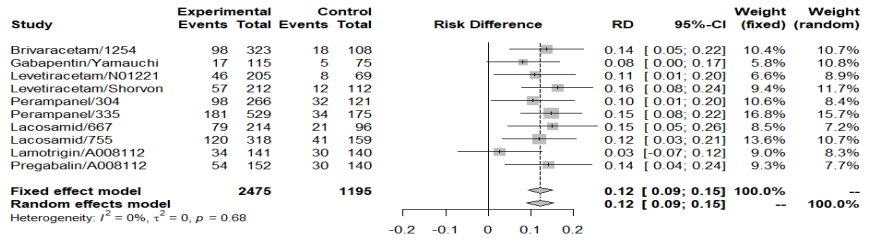
614 No N132_RR_AEDs_50_perc_reduct



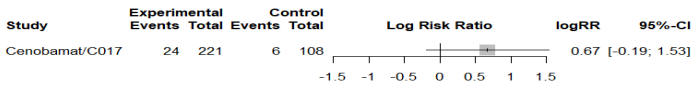
615 No N132_OR_AEDs_50_perc_reduct



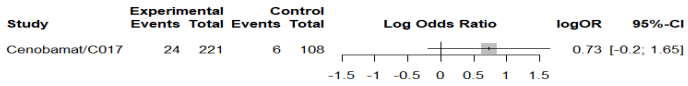
616 No N132_RD_AEDs_50_perc_reduct



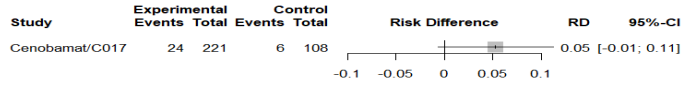
617 Headache No N01221_RR_Cenobamat_TEAE_PT_headache



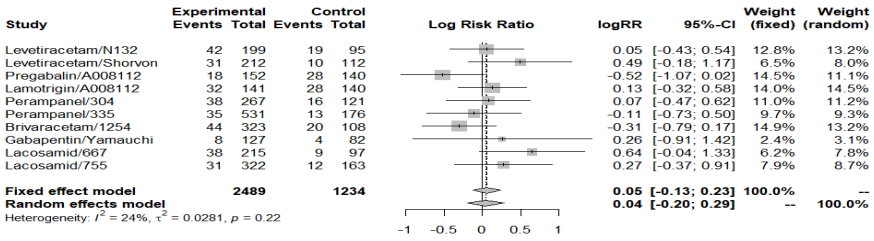
618 Headache No N01221_OR_Cenobamat_TEAE_PT_headache



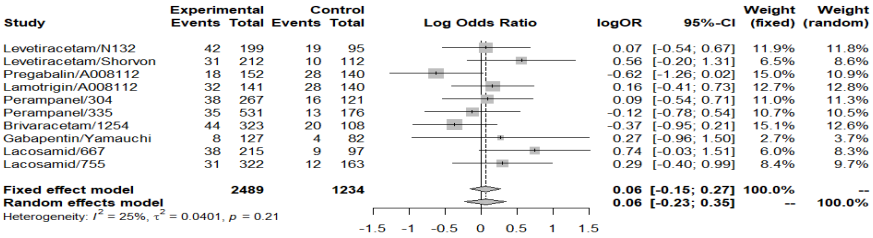
619 Headache No N01221_RD_Cenobamat_TEAE_PT_headache



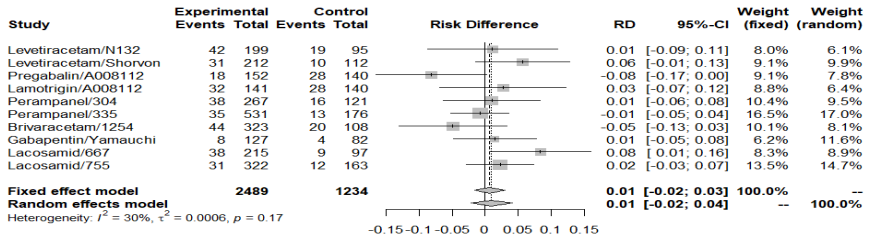
620 Headache No N01221_RR_AEDs_TEAE_PT_headache



621 Headache No N01221_OR_AEDs_TEAE_PT_headache

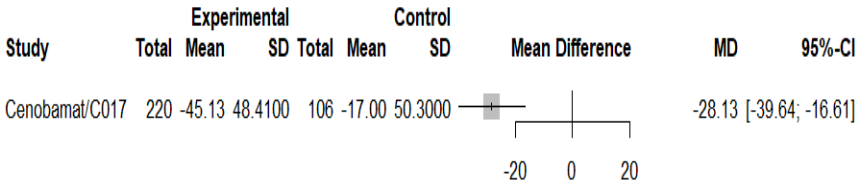


622 Headache No N01221_RD_AEDs_TEAE_PT_headache

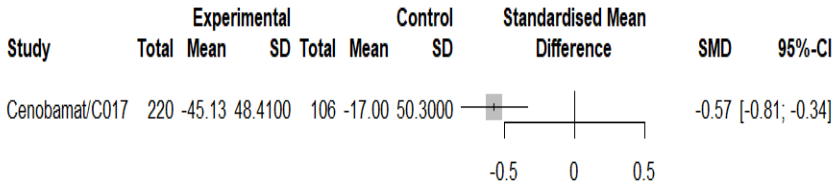


Stetige Endpunkte

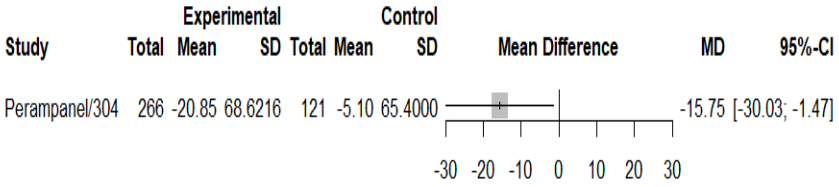
1 pool1_MD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq



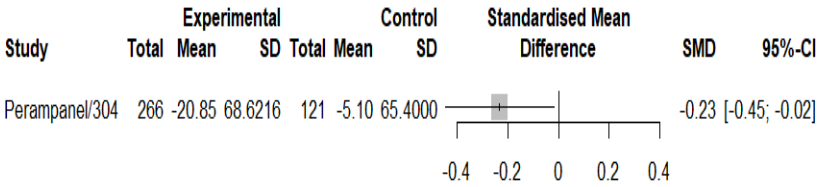
2 pool1_SMD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq



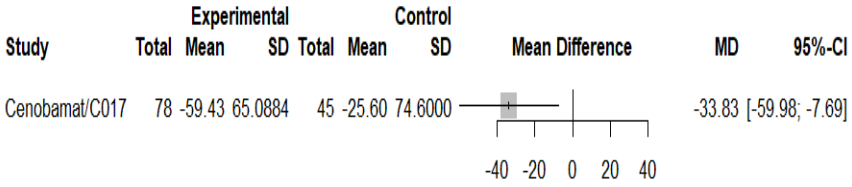
3 pool1_MD_AEDs_Pct_red_seiz_freq



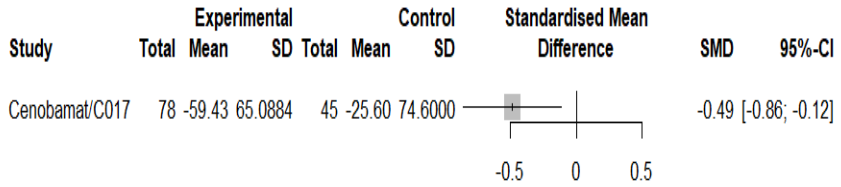
4 pool1_SMD_AEDs_Pct_red_seiz_freq



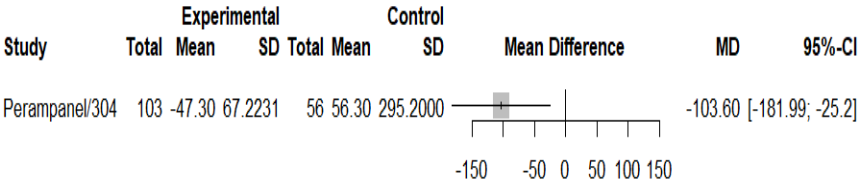
5 pool1_MD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq_typeD



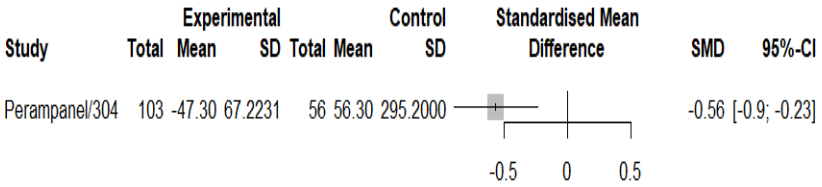
6 pool1_SMD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq_typeD



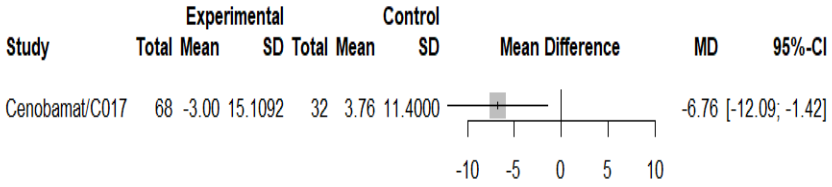
7 pool1_MD_AEDs_Pct_red_seiz_freq_typeD



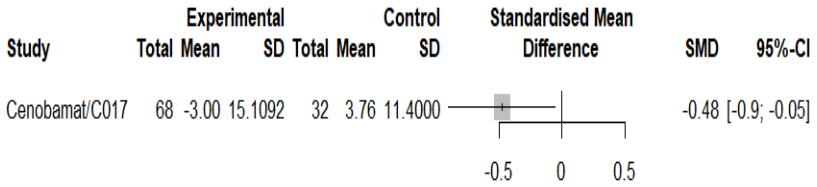
8 pool1_SMD_AEDs_Pct_red_seiz_freq_typeD



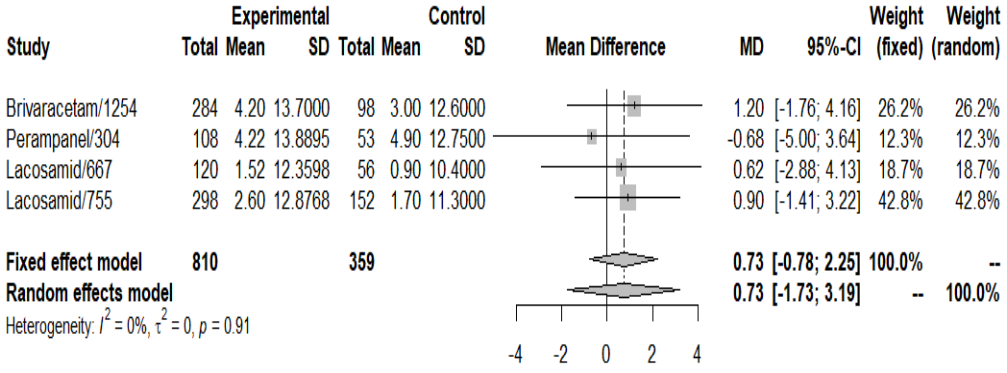
9 pool1_MD_Cenobamat_QOLIE-31-P



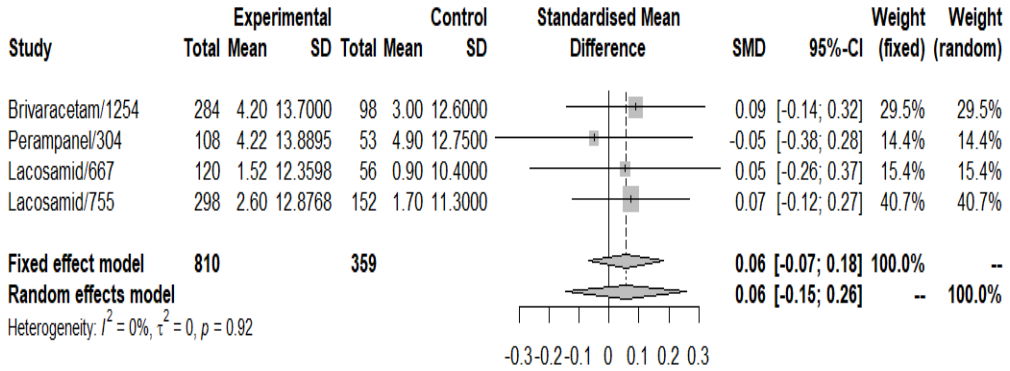
10 pool1_SMD_Cenobamat_QOLIE-31-P



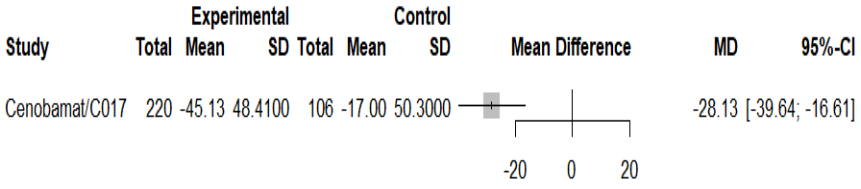
11 pool1_MD_AEDs_QOLIE-31-P



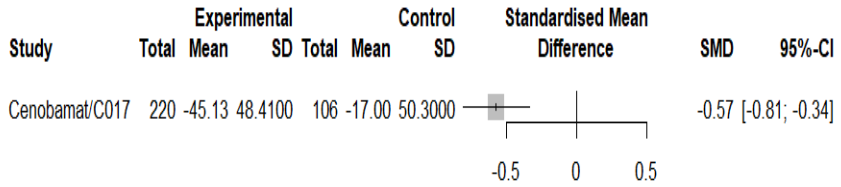
12 pool1_SMD_AEDs_QOLIE-31-P



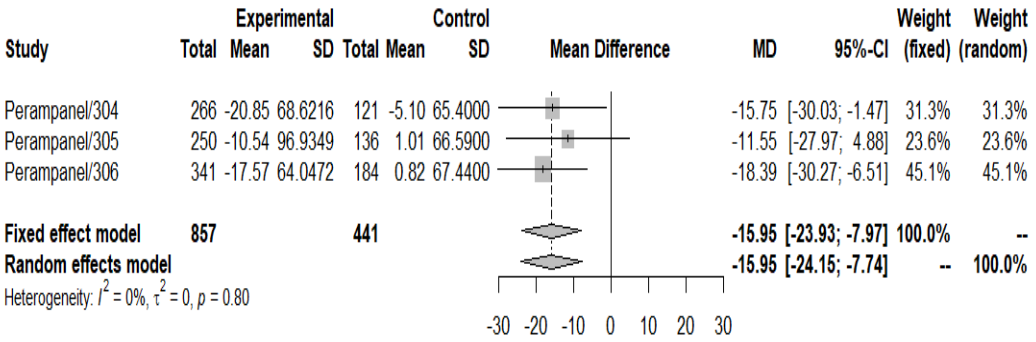
13 pool2_MD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq



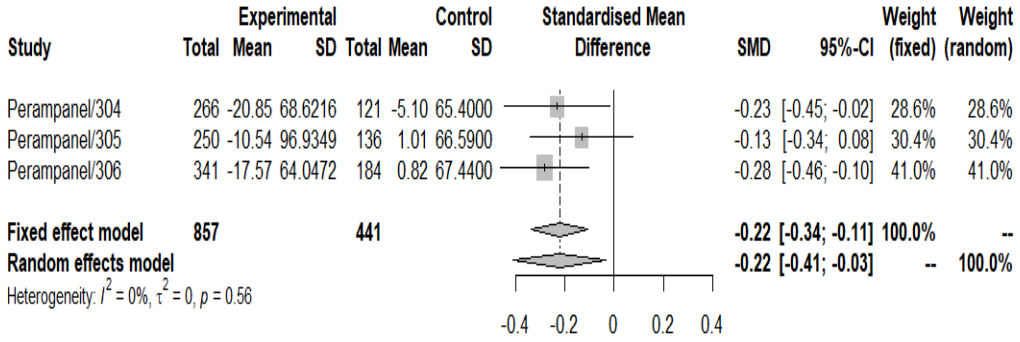
14 pool2_SMD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq



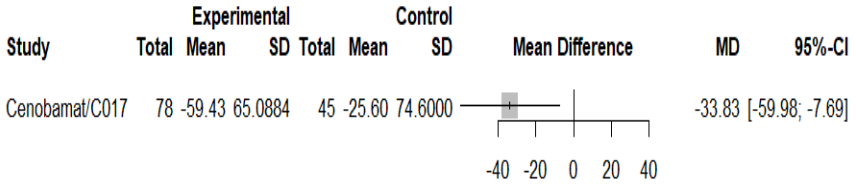
15 pool2_MD_AEDs_Pct_red_seiz_freq



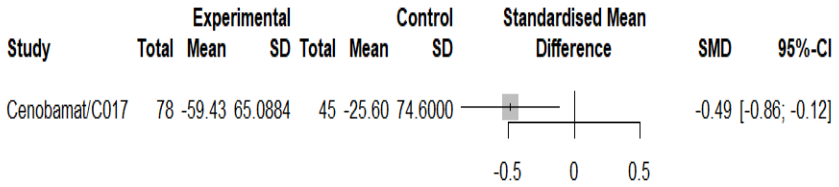
16 pool2_SMD_AEDs_Pct_red_seiz_freq



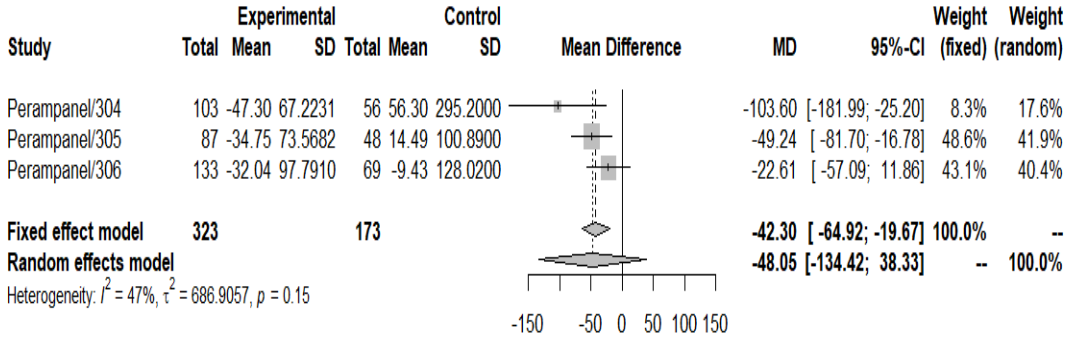
17 pool2_MD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq_typeD



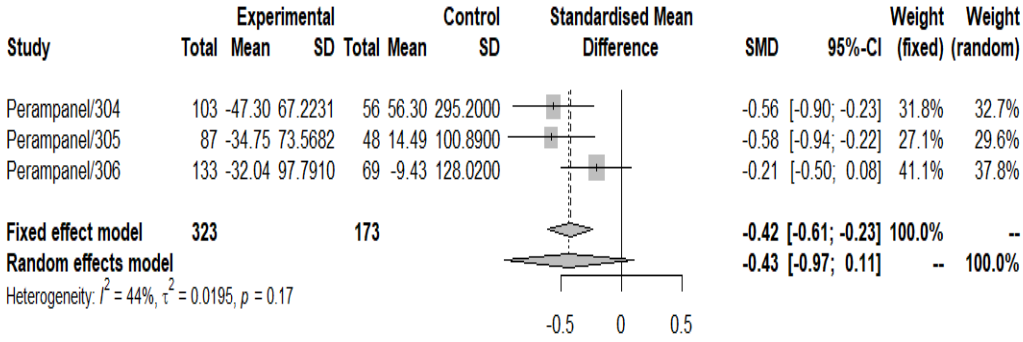
18 pool2_SMD_Cenobamat_Pct_red_seiz_freq_typeD



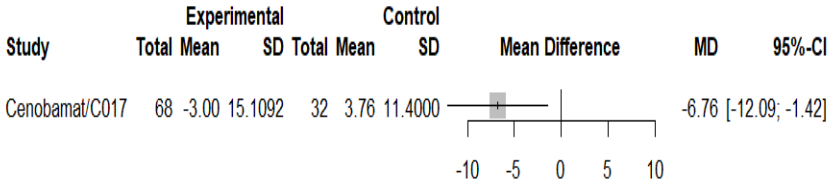
19 pool2_MD_AEDs_Pct_red_seiz_freq_typeD



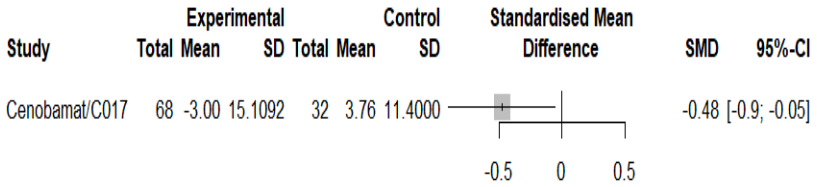
20 pool2_SMD_AEDs_Pct_red_seiz_freq_typeD



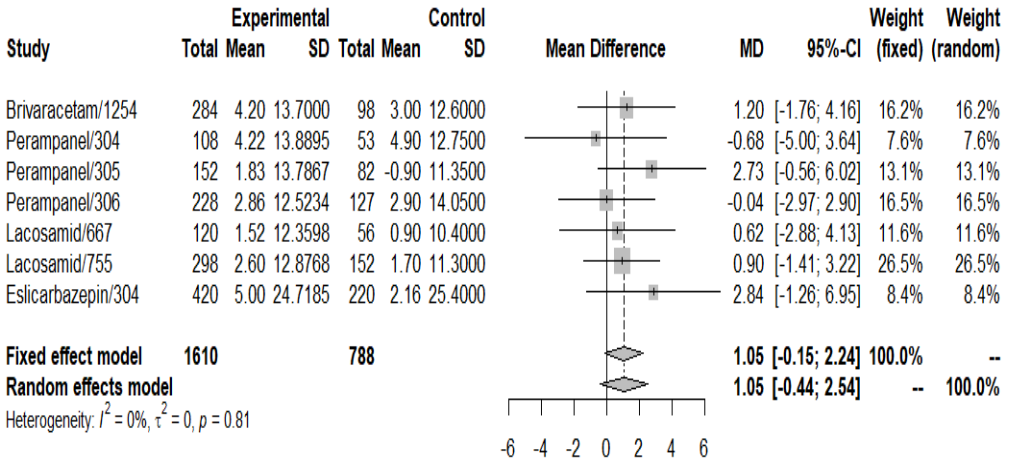
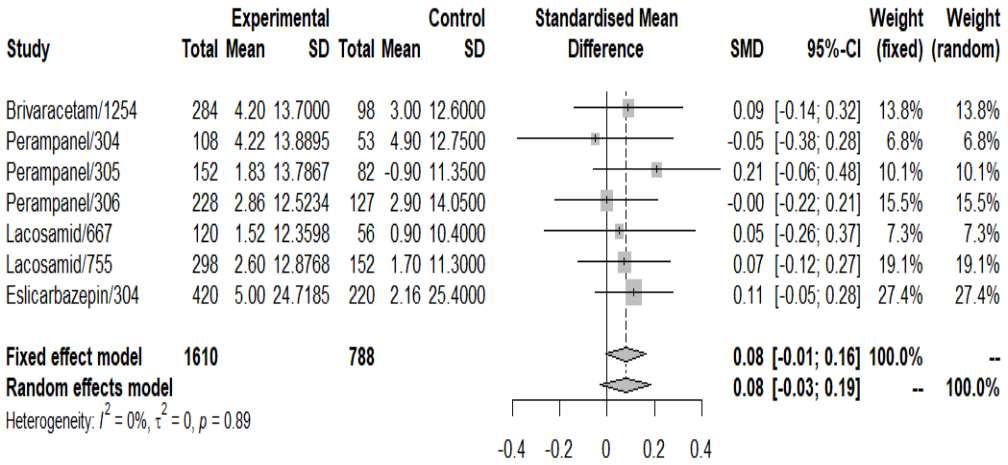
21 pool2_MD_Cenobamat_QOLIE-31-P



22 pool2_SMD_Cenobamat_QOLIE-31-P



23 pool2_MD_AEDs_QOLIE-31-P



24 pool2_SMD_AEDs_QOLIE-31-P